



Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, facteurs d'environnement et expositions médicamenteuses : étude épidémiologique

Antoine Racine

► To cite this version:

Antoine Racine. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, facteurs d'environnement et expositions médicamenteuses : étude épidémiologique. Hépatologie et Gastroentérologie. Université Paris Saclay (COMUE), 2015. Français. NNT : 2015SACLS006 . tel-01375170

HAL Id: tel-01375170

<https://theses.hal.science/tel-01375170>

Submitted on 3 Oct 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

NNT : 2015SACLS006

THESE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY
PREPAREE AU

“Centre de recherche en épidémiologie des populations Equipe 9 : Mode de vie,
gènes et santé : épidémiologie intégrée transgénérationnelle UMR-S 1018 : Inserm,
Université Paris-Sud-Institut Gustave Roussy”

ECOLE DOCTORALE N° 570
Ecole Doctorale de Santé Publique

Spécialité de doctorat **Epidémiologie**

Par

Monsieur Antoine Racine

Titre de la thèse
**Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, facteurs d'environnement
et expositions médicamenteuses : étude épidémiologique**

Thèse présentée et soutenue à la faculté de Médecine Paris Sud, le **02 Octobre 2015**

Composition du Jury :

Monsieur, Bouyer, Jean	Epidémiologiste, Directeur de recherche Inserm U1018	Président
Monsieur, Cosnes, Jacques	Professeur de gastroentérologie, Hopital St-Antoine	Rapporteur
Madame, Touvier, Mathilde	Epidémiologiste, Directeur de recherche Inserm U1153	Rapporteur
Monsieur, Hugot, Jean Pierre	Professeur de gastroentérologie, Hopital Robert-Debré	Examineur
Monsieur, Dauchet, Luc	Epidémiologiste, Service de Santé Publique, Hopital de Lille	Examineur
Monsieur, Carbonnel, Franck	Professeur de gastroentérologie, Hopital Bicetre	Directeur de thèse
Madame, Boutron-Ruault, Marie Christine	Epidémiologiste, Directeur de recherche Inserm U1018	Co-directeur

RESUME

Titre – Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, facteurs d'environnement et expositions médicamenteuses : étude épidémiologique

Résumé – Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) désignent deux affections, la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Ces maladies sont caractérisées par une grande disparité de répartition dans le monde et une forte augmentation de leur incidence depuis 50 ans. Leur physiopathologie fait intervenir une composition anormale du microbiote intestinal (appelée dysbiose), une dysfonction de la barrière épithéliale, un déficit de l'immunité innée et une dérégulation de l'immunité adaptative. Plus de 163 gènes de prédisposition ont été identifiés, mais la plupart d'entre eux ne sont associés qu'à une augmentation modeste du risque de MICI (Odds Ratios compris entre 1,02 et 1,2) (1–3). Les facteurs d'environnement semblent jouer un rôle important dans la survenue de ces maladies. Le tabagisme a un effet démontré, favorable dans la RCH, néfaste dans la MC. L'exposition solaire, la vitamine D, l'alimentation, les agents infectieux et certains médicaments ont été associés à l'incidence des MICI mais leur effet est moins bien démontré. Cette thèse d'épidémiologie est consacrée aux MICI; plus précisément, à l'étude de leurs facteurs de risque d'environnement, et au risque de cancer associé aux médicaments des MICI. Elle est fondée sur l'étude de bases de données françaises et européennes.

Un premier travail a exploré l'association entre l'exposition à l'isotrétinoïne (médicament prescrit pour traiter l'acné) et la survenue de RCH, rapportée par une étude américaine. Cette étude cas-témoins a été menée à l'échelle de la France entière à partir des données du système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM). Dans ce travail très peu de patients atteints de MICI ont reçu de l'isotrétinoïne durant l'année précédant le diagnostic de la maladie. La prise d'isotrétinoïne n'est pas associée au risque de RCH mais inversement associée à celui de MC.

Dans un deuxième travail, nous avons étudié l'impact global de l'alimentation en modélisant les profils alimentaires associés à la survenue de RCH et de MC dans la cohorte prospective européenne EPIC (European Prospective Investigation Into Cancer). Un profil alimentaire riche "en produits sucrés et sodas" est associé à

l'incidence de RCH dans le sous-groupe diagnostiqué au delà de 2 ans. Aucun profil alimentaire n'est associé au risque de MC. Le régime méditerranéen n'est ni associé à la RCH ni à la MC.

Dans un troisième travail, nous nous sommes intéressés au risque de cancer associé à l'exposition aux médicaments des MICI : immunosuppresseurs et anti-TNF. Leur prescription a beaucoup augmenté ces dernières années. Cependant ils ont été associés à un risque de lymphome, de cancer de la peau non mélanocytaire et de mélanome pour les thiopurines et les anti-TNF, respectivement. Nous avons évalué prospectivement le risque de cancer associé à ces médicaments, à l'échelle de la France entière dans des conditions de prescription courante, grâce aux données du SNIIRAM. Les résultats sont encore en cours d'analyse.

Notre thèse montre que l'étude des bases de données peut apporter une réponse à une question importante en pratique clinique, portant sur le lien entre isotrétinoïne et MICI. Notre travail a également permis de générer des hypothèses sur le lien entre les profils alimentaires et la survenue de MICI. Les limites de l'exercice (détaillées dans le manuscrit) ne doivent pas être sous estimées. Nos résultats suscitent des questions et appellent d'autres travaux, menés à une échelle encore plus vaste et avec d'autres méthodes statistiques.

Mots clés – Maladie de Crohn - Rectocolite hémorragique – Epidémiologie- Facteurs de risques environnementaux- Isotrétinoïne- Profils alimentaires – Thiopurines – Anti-TNF- Lymphome- Cancer

ABSTRACT

Title – Inflammatory bowel diseases, environmental factors and drug exposure: an epidemiological study

Abstract– Inflammatory bowel diseases refer to two conditions: Crohn's disease and ulcerative colitis. These diseases display an important geographic heterogeneity worldwide and an increase in incidence during the last fifty years. Their physiopathology is complex, involving anormal composition of gut microbiota (dysbiosis), dysfunction of epithelial barrier and dysregulation of innate and adaptative immune response. More than 163 predisposing genes have been identified, but most of them carry modest association with IBD (Odds ratios varying from 1.02 to 1.2) (1–3). Environmental factors seem to play an important role in IBD onset. Smoking has a positive effect on UC and harmful effect on CD. Sun exposure, vitamin D, diet, infections have been inconsistently associated with IBD. This epidemiology thesis is devoted to IBD and specifically, to environmental risk factors, and also to the risk of cancer associated to IBD drugs. It is based on French and European databases.

Our first work, explored the association between isotretinoin and UC reported in a US study. Our study was performed in a case-control study in the whole French territory thanks to a medico-administrative database (SNIIRAM). In this work, only a few patients with IBD were exposed to isotretinoin in the year before disease onset. Exposure to isotretinoin was not associated with UC but negatively associated with CD.

In a second study, we explored the global impact of diet on UC and CD in a European prospective study (European Prospective Investigation Into Cancer (EPIC)). A dietary pattern with “high sugars and soft drinks” was associated with UC risk when restricted to cases diagnosed at least two years after dietary assessment. No dietary pattern was associated with CD. Mediterranean diet had no effect on UC nor CD risks.

In the third part of this work, we investigated the risk of cancer associated with IBD drugs: immunosuppressive agents and anti-TNF. These medications are more and more prescribed nowadays. However, they are associated with an increased risk of cancer in observational studies: lymphoma and non melanoma skin cancer with thiopurines and anti-TNF agents respectively. Therefore, we aimed to investigate the

cancer risks associated with thiopurine and/or anti-TNF exposure in the whole French territory in the real life, using a medico-administrative database (SNIIRAM). Currently, we are still analyzing the results.

Our work shows that studying large databases can answer an important issue in clinical practice related to a potential link between isotretinoin and IBD. Also, it has generated hypotheses about the link between dietary pattern and IBD. Limitations of our work (detailed in the manuscript) should be considered. Other studies using larger databases and other statistical methods should address these limitations.

Keywords – Crohn's disease- Ucerative colitis- Epidemiology- Enironemental risk Factors- Isotretinoin- Dietary patterns- Thiopuines- anti-TNF agent- Lymphoma- Cancer

REMERCIEMENTS

Au professeur Franck Carbonnel, à l'origine de ces travaux. Une profonde reconnaissance pour la volonté de transmission de savoirs dont vous avez fait preuve aussi bien en médecine qu'en gastroentérologie. Enfin, un dernier remerciement pour votre bienveillance qui m'a accompagné tout au long de ces travaux et pour mes projets futurs.

A Marie-Christine Boutron-Ruault, pour m'avoir fait aimer l'épidémiologie. Un immense merci pour ton investissement tout au long de mes travaux depuis mon Master 2 en 2011. Malgré ton emploi du temps chargé, tu as toujours trouvé le temps pour me dispenser tes précieux conseils.

A Francoise Clavel-Chapelon, Maryvonne Niravong, Marie Fangon, Laureen Dartois, Maxime Valdenaire, Claire Cadeau, Gaelle Gusto, Sophie Morois, Anne Bijon, et toute l'équipe INSERM de l'unité 1018-E3N de Villejuif, pour l'accueil au sein de l'équipe et les coups de pouce lors de mes « impasses épidémiologiques ».

A tous les volontaires participant aux études E3N et EPIC.

A Hubert Allemand, Philippe Ricordeau, Alain Weill, Anne Cuercq, Pierre-Olivier Blotière et toute l'équipe de la CNAMTS, ainsi qu'à Magali Lemaitre et l'équipe de l'ANSM de Mahmoud Zureik, pour la riche collaboration au cours des travaux menés sur les données du SNIIRAM.

A Andrew Hart et tous les chercheurs participant à l'EPIC-IBD study,

A toutes mes collègues de gastroenterologie de l'hôpital Bicêtre en particulier Thibaut, Michael, Valérie, qui ont rendu possible la réalisation de ce travail.

A mes parents, Philippe et Chantal, pour votre relecture du manuscrit.

A Solène, la complice de toujours.

VALORISATION SCIENTIFIQUE

Publications

Articles publiés ou définitivement acceptés dans des revues internationales à comité de lecture

- Racine A, Cuerq A, Bijon A, Ricordeau P, Weill A, Allemand H, Chosidow O, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F . Isotretinoin and risk of inflammatory bowel disease: a French nationwide study. Am J Gastroenterol 2014 advance online publication, 18 February 2014; 0,
- Racine A, Carbonnel F, Chan S, Hart A, Bueno-de-Mesquita B, Oldenburg B, Van Schaik F, Tjønneland A, Olsen A, Dahm C, Key T, Luben R, Kay-Tee Khaw, Riboli E, Grip O, Lindgren S, Hallmans G, Karling P, Clavel-Chapelon F, Bergman M, Boeing H, Buijsse B, Kaaks R, Katzke V, Palli D, Masala G, Jantchou P and Boutron-Ruault MC. Dietary patterns and risk of inflammatory bowel disease in Europe: results from the EPIC study: Inflammatory Bowel Diseases (Accepté pour publication le 17/06/2015)

Articles en préparation

- Lemaitre M, Racine A, Zureik M, Carbonnel F: Exposition to thiopurines, antitnf and risk of cancer in IBD: A French Nationwide cohort study

Communications lors de congrès

- Racine A, Cuerq A, Bijon A, Ricordeau P, Weill A, Allemand H, Chosidow O, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F. Isotretinoin and risk of inflammatory bowel disease: a French nationwide study. Présenté en communication orale au congrès DDW 2012 (*Digestive Disease Week*), à San Diego, et aux JDP 2012 (Journées Dermatologiques de Paris), communication affichée aux JFHOD 2012 (Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie & Oncologie Digestive) à Paris
- Racine A, Carbonnel F, Chan S, Hart A, Bueno-de-Mesquita B, Oldenburg B, Van Schaik F, Tjønneland A, Olsen A, Dahm C, Key T, Luben R, Kay-Tee Khaw,

Riboli E, Grip O, Lindgren S, Hallmans G, Karling P, Clavel-Chapelon F, Bergman M, Boeing H, Buijsse B, Kaaks R, Katzke V, Palli D, Masala G, Jantchou P and Boutron-Ruault MC. Dietary patterns and risk of inflammatory bowel disease in Europe: results from the EPIC study: communication orale Congrès ECCO 2015 à Barcelone (European Congress of Crohn and Colitis Organisation), communication affichée au congrès JFHOD 2014 à Paris

Autres publications hors du cadre de ma thèse

- Racine A, Bijon A, Fournier A, Mesrine S, Clavel-Chapelon F, Carbonnel F, and Boutron-Ruault MC. "Menopausal Hormone Therapy and Risk of Cholecystectomy: A Prospective Study Based on the French E3N Cohort." *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Médicale Canadienne* 185, no. 7 (April 16, 2013):0,0,
- Jantchou P, Clavel-Chapelon F, Racine A, Kvaskoff M, Carbonnel F, Boutron-Ruault MC. High residential sun exposure is associated with low risk of incient Crohn's disease in the prospective E3N cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2014 Jan;20(1):75-81.0,
- Morois, Sophie, Vanessa Cottet, Antoine Racine, Françoise Clavel-Chapelon, Franck Carbonnel, Nadia Bastide, and Marie-Christine Boutron-Ruault. "Côlonoscopy Reduced Distal Colorectal Cancer Risk and Excess Cancer Risk Associated with Family History." *Cancer Causes & Control: CCC* 25, no. 10 (October 2014): 0,

Articles dans le cadre de consortiums

- Chan, Simon S. M., Robert Luben, Fiona van Schaik, Bas Oldenburg, H. Bas Bueno-de-Mesquita, Göran Hallmans, Pontus Karling, et al. "Carbohydrate Intake in the Etiology of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis." *Inflammatory Bowel Diseases* 20, no. 11 (November 2014): 2013–21. 0,
- Aleksandrova K, Chuang S-C, Boeing H, Zuo H, Tell GS, Pischon T, et al. A prospective study of the immune system activation biomarker neopterin and colorectal cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Apr;107(4).

- Aleksandrova K, Boeing H, Nöthlings U, Jenab M, Fedirko V, Kaaks R, et al. Inflammatory and metabolic biomarkers and risk of liver and biliary tract cancer. *Hepatology* Baltimore Md. 2014 Jan 17;
- Aleksandrova K, Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Fedirko V, Kaaks R, Lukanova A, et al. Biomarker patterns of inflammatory and metabolic pathways are associated with risk of colorectal cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Eur J Epidemiol*. 2014 Apr;29(4):261–75.
- Bamia C, Lagiou P, Buckland G, Grioni S, Agnoli C, Taylor AJ, et al. Mediterranean diet and colorectal cancer risk: results from a European cohort. *Eur J Epidemiol*. 2013 Apr;28(4):317–28.
- Banim PJR, Luben R, McTaggart A, Welch A, Wareham N, Khaw K-T, et al. Dietary antioxidants and the aetiology of pancreatic cancer: a cohort study using data from food diaries and biomarkers. *Gut*. 2013 Oct;62(10):1489–96.
- Dik VK, Bueno-de-Mesquita HB, Van Oijen MGH, Siersema PD, Uiterwaal CSPM, Van Gils CH, et al. Coffee and tea consumption, genotype based CYP1A2 and NAT2 activity, and colorectal cancer risk - results from the EPIC cohort study. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2013 Dec 7;
- Dik VK, Murphy N, Siersema PD, Fedirko V, Jenab M, Kong SY, et al. Prediagnostic intake of dairy products and dietary calcium and colorectal cancer survival - results from the EPIC cohort study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2014 Jun 10;
- Duarte-Salles T, Fedirko V, Stepien M, Trichopoulou A, Bamia C, Lagiou P, et al. Dairy products and risk of hepatocellular carcinoma: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer J Int Cancer*. 2014 Feb 26;
- Duell EJ, Bonet C, Muñoz X, Lujan-Barroso L, Weiderpass E, Boutron-Ruault M-C, et al. Variation at ABO histo-blood group and FUT loci and diffuse and

intestinal gastric cancer risk in a European population. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2014 Jun 20;

- Duell EJ, Lujan-Barroso L, Llivina C, Muñoz X, Jenab M, Boutron-Ruault M-C, et al. Vitamin C transporter gene (SLC23A1 and SLC23A2) polymorphisms, plasma vitamin C levels, and gastric cancer risk in the EPIC cohort. *Genes Nutr*. 2013 Jun 5;
- Espinosa-Parrilla Y, Muñoz X, Bonet C, Garcia N, Venceslá A, Yiannakouris N, et al. Genetic association of gastric cancer with miRNA clusters including the cancer-related genes MIR29, MIR25, MIR93 and MIR106: Results from the EPIC-EURGAST study. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2014 Mar 18;
- Fedirko V, Lukanova A, Bamia C, Trichopolou A, Trepo E, Nöthlings U, et al. Glycemic index, glycemic load, dietary carbohydrate, and dietary fiber intake and risk of liver and biliary tract cancers in Western Europeans. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2013 Feb;24(2):543–53.
- Hughes DJ, Fedirko V, Jenab M, Schomburg L, Méplan C, Freisling H, et al. Selenium status is associated with colorectal cancer risk in the European prospective investigation of cancer and nutrition cohort. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):1149–61.
- Jakszyn P, Luján-Barroso L, Agudo A, Bueno-de-Mesquita HB, Molina E, Sánchez MJ, et al. Meat and heme iron intake and esophageal adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2013 Jun 1;
- Jeurnink SM, Ros MM, Leenders M, van Duijnhoven FJB, Siersema PD, Jansen EHJM, et al. Plasma carotenoids, vitamin C, retinol and tocopherols levels and pancreatic cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: a nested case-control study: plasma micronutrients and pancreatic cancer risk. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2015 Mar 15;136(6):E665–76.
- Lujan-Barroso L, González CA, Slimani N, Obón-Santacana M, Ferrari P, Freisling H, et al. Dietary intake of acrylamide and esophageal cancer risk in the

European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Cancer Causes Control CCC*. 2014 May;25(5):639–46.

- Nimptsch K, Aleksandrova K, Boeing H, Janke J, Lee Y-A, Jenab M, et al. Association of CRP genetic variants with blood concentrations of C-reactive protein and colorectal cancer risk. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):1181–92.
- Nimptsch K, Aleksandrova K, Boeing H, Janke J, Lee Y-A, Jenab M, et al. Plasma fetuin-A concentration, genetic variation in the AHSN gene and risk of colorectal cancer. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2015 Jan 21;
- Nitter M, Norgård B, de Vogel S, Eussen SJPM, Meyer K, Ulvik A, et al. Plasma Methionine, Choline, Betaine, and Dimethylglycine, in relation to Colorectal Cancer Risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2014 May 14;
- Obón-Santacana M, Slimani N, Lujan-Barroso L, Travier N, Hallmans G, Freisling H, et al. Dietary intake of acrylamide and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2013 Jul 14;
- Rohrmann S, Linseisen J, Overvad K, Lund Würtz AM, Roswall N, Tjønneland A, et al. Meat and fish consumption and the risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E423–31.
- Sanikini H, Dik VK, Siersema PD, Bhoo-Pathy N, Uiterwaal CSPM, Peeters PHM, et al. Total, caffeinated and decaffeinated coffee and tea intake and gastric cancer risk: results from the EPIC cohort study. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2015 Mar 15;136(6):E720–30,

TABLE DES MATIERES

RESUME	2
ABSTRACT	4
REMERCIEMENTS	6
VALORISATION SCIENTIFIQUE	7
TABLE DES MATIERES.....	12
LISTE DES TABLEAUX.....	15
LISTE DES FIGURES	16
LISTE DES ANNEXES.....	17
GLOSSAIRE	18
AVANT-PROPOS.....	20
PARTIE I. INTRODUCTION GENERALE	22
1. MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN (MICI): DEFINITION, EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE	22
1.1. Définition et présentation clinique	22
1.2. Epidémiologie descriptive des MICI	24
2. PHYSIOPATHOLOGIE DES MICI.....	30
2.1. Rôle des facteurs génétiques.....	32
2.2. Rôle des facteurs d'environnement.....	33
2.3. Rôle des interactions gènes-environnement	37
3. TRAITEMENTS DES MICI ET RISQUE DE CANCERS.....	38
3.1. Principe des traitements des MICI	38
3.2. Association entre les traitements des MICI et incidence de cancers	40
4. JUSTIFICATION ET OBJECTIFS DE LA THESE .	- 43 -
PARTIE II. MATERIEL ET METHODES	44
1. LES DONNEES DU SNIIRAM	44
1.1. Présentation du SNIIRAM.....	44
1.2. Identification des cas de MICI dans le SNIIRAM.....	46
1.3. Expositions médicamenteuses et actes médicaux dans le SNIIRAM	47

1.4. Autres données disponibles dans le SNIIRAM.....	48
2. LA COHORTE EPIC.....	48
2.1. Présentation de la cohorte.....	48
2.2. Identification des cas de MICI dans la cohorte EPIC.....	- 49 -
2.3. Expositions alimentaires recueillies.....	50
2.4. Autres expositions recueillies.....	50
PARTIE III. ISOTRETINOINE ET RISQUE DE MICI EN FRANCE	51
1. INTRODUCTION	51
2. METHODES	52
2.1. Population d'analyse.....	52
2.2. Données recueillies	56
2.3. Analyses statistiques	57
3. RESULTATS.....	58
3.1. Description de la population d'étude	60
3.2. Exposition à l'isotrétinoïne et risque de MICI	60
3.4. Analyses de sensibilité.....	62
4. DISCUSSION	64
4.1. Données épidémiologiques.....	64
4.2. Hypothèses mécanistiques	66
4.3. Points forts et limites.....	67
4.4. Conclusions	68
PARTIE IV. PROFILS ALIMENTAIRES ET RISQUE DE MICI DANS LA COHORTE EPIC	69
1. INTRODUCTION	69
2. METHODES	70
2.1. Population d'analyse.....	70
2.2. Expositions alimentaires.....	75
2.2. Autres expositions	76
2.3. Analyses statistiques	77
3. RESULTATS.....	78
3.1. Description de la population d'étude	78
3.2. Description des profils alimentaires a posteriori	80
3.3. Score méditerranéen et risque de MICI.....	83
3.4. Profils alimentaires a posteriori et risque de RCH	84

3.5. Profils alimentaires a posteriori et risque de MC	85
3.5. Analyses complémentaires	86
4. DISCUSSION	86
4.1. Profils alimentaires et risque de RCH	86
4.2. Hypothèses mécanistiques	88
4.3. Forces et limites.....	89
4.4. Conclusions	91
PARTIE V. TRAITEMENTS DES MICI ET RISQUE DE CANCER	92
1. INTRODUCTION	92
2. METHODES	93
2.1. Population d'analyse.....	94
2.2. Exposition aux traitements des MICI.....	95
2.3. Autres variables considérées.....	96
2.4. Critères de jugement	97
2.5. Critères de fin de suivi	98
2.6. Analyses statistiques	98
3. RESULTATS.....	102
3.1. Description de la population d'étude	102
3.2. Description des traitements des MICI	103
3.3. Description des cas de cancer.....	107
4. DISCUSSION	107
4.1. Points forts et limites.....	107
4.2. Conclusions	108
PARTIE VI. DISCUSSION GENERALE	109
1. RESUME DES PRINCIPAUX RESULTAS	109
2. IMPACT DE CES RESULTATS.....	110
3. PERSPECTIVES DE RECHERCHE	114
BIBLIOGRAPHIE.....	115
ANNEXES.	128

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Isotrétinoïne et risque de MICI : caractéristiques de la population.....	59
Tableau 2 : Caractéristiques des patients exposés à l'isotrétinoïne	60
Tableau 3 : Odds ratio de MICI selon l'exposition à l'isotrétinoïne	61
Tableau 4 : Odds ratio de MICI selon la dose et la durée de l'exposition à l'isotrétinoïne	62
Tableau 5 : Isotrétinoïne et risque de MICI : sous groupe des moins de 40 ans	63
Tableau 6 : Isotrétinoïne et risque de MICI : sous groupe avec acte traceur.....	63
Tableau 7 : Isotrétinoïne et risque de MICI: sous groupe non exposés aux antibiotiques.....	64
Tableau 8 : Profils alimentaires et risque de MICI : description de l'étude.....	72
Tableau 9 : Profils alimentaires et risque de MICI : caractéristiques de la population	79
Tableau 10 : A Profils alimentaires et risque de MICI : valeurs propres des profils a posteriori.....	81
Tableau 11 : Association entre score méditerranéen et risque de MICI	83
Tableau 12 : Association entre profils alimentaires <i>a posteriori</i> et risque de RCH....	84
Tableau 13 : Association profils alimentaires a posteriori et risque de MC.....	85
Tableau 14 : Traitements des MICI et risque de cancer : critères de jugement.....	97
Tableau 15 : Traitements des MICI et risque de cancer : caractéristiques des cas de MICI.....	103
Tableau 16 : Séquences thérapeutiques selon le type de MICI.....	104
Tableau 17 : Séquences thérapeutiques selon l'âge	105
Tableau 18 : Séquences thérapeutiques selon l'année d'incidence	105
Tableau 19 : Description des cas de cancer.....	106

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie digestive et Classification de Montréal	23
Figure 2 : Incidence des MICI dans le monde	24
Figure 3 : Incidence des MICI en Europe	26
Figure 4 : Répartition de la MC en France entre 2000 et 2002	27
Figure 5 : Evolution de l'incidence et de la prévalence combinées de la RCH	29
Figure 6 : Evolution de l'incidence et de la prévalence combinées de la MC	30
Figure 7 : Mécanismes physioiopathologiques impliqués dans les MICI.....	31
Figure 8 : Interactions gènes-environnement impliquées dans les MICI	38
Figure 9 : La cohorte EPIC	49
Figure 10 : Isotretinoïne et risque de MICI : sélection de la population	54
Figure 11: Isotretinoïne et risque de MICI : analyses de sensibilité	56
Figure 12: Traitements des MICI et risque de cancer : schéma experimental.....	95
Figure 13: Traitements des MICI et risque de cancer : sélection de la population..	102

LISTE DES ANNEXES

Annexe A : Isotrétinoïne et risque de MICI : actes de chirurgie traceurs de MICI...	128
Annexe B : Isotrétinoïne et risque de MICI selon le délai de l'exposition.....	130
Annexe C : Isotrétinoïne et risque de MICI : comparaison de la population d'étude aux données EPIMAD.....	131
Annexe D : Isotrétinoïne et risque de MICI : comparaison de la population d'étude au données CESAME	131
Annexe E: Profils alimentaires et risque de MICI : compositions des groupes d'aliments.....	132
Annexe F: Codes CIP et classes ATC des thiopurines et anti-TNF.....	133
Annexe G: Identification des comorbidités d'intérêt dans le SNIIRAM	134
Annexe H: Codes CIM-10 des événements d'intérêt dans leSNIIRAM.....	134
Annexe I: Article Isotrétinoïne (publié dans American Journal of Gastroenterology en 2014)	137
Annexe J: Article Profils alimentaires (accepté pour publication dans Inflammatory Bowel Disease en juin 2015).....	144

GLOSSAIRE

ADA	Adalimumab
ALD	Affection de longue Durée
ANTI-TNF	<i>Anti-tumor necrosis factor agent</i>
ATIH	Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CIM	Classification Internationale des Maladies
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés.
CNIL	Commission Nationale Informatique et Libertés
Code ATC	Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique
Code CIP	Code Identifiant de Présentation
Code CCAM	Classification Communes des Actes Médicaux
Code UCD	Code d'Unité Commune de Dispensation
CRP	<i>C-reactiv protein</i>
DCIR	Données de Consommation Inter-Régime du SNIIRAM*
DAS	Diagnostic Associé du séjour hospitalier codé dans le PMSI*
DP	Diagnostic Principal du séjour hospitalier codé dans le PMSI*
DR	Diagnostic Relié du séjour hospitalier codé dans le PMSI*
E3N	Etude Epidémiologique auprès des femmes de la MGEN
EPIC	<i>European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition</i>
ET	Ecart-type
FRANCIM	Réseau France-Cancer-Incidence et Mortalité
GWAS	<i>Genome Wide Association Study</i>
IC 95%	Intervalle de confiance à 95 %

IFX	Infliximab
IMC	Indice de masse corporelle
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IRR	<i>Incidence Rate Ratio</i> (Ratio de taux d'incidence)
IS	Immunosuppresseurs
MC	Maladie de Crohn
MICI	Maladie Chronique Inflammatoire de l'Intestin
MGEN	Mutuelle Générale de l'Education Nationale
PA	Personne Année
PMSI	Programme Médicalisé des Systèmes d'Information
RCH	Rectocolite Hémorragique
RR	Risque Relatif
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results program</i>
SIR	<i>Standardized Incidence Ratio</i>
SNIIRAM	Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie

AVANT-PROPOS

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) désignent deux affections, la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH), qui ont connu une forte augmentation de leur incidence depuis 50 ans (surtout pour la MC) (4,5). Ces maladies atteignent des personnes jeunes, durent toute la vie et s'accompagnent d'une dégradation de la qualité de vie (6,7). Leurs mécanismes sont de mieux en mieux compris. L'avènement des immunosuppresseurs et des biothérapies a incontestablement amélioré la prise en charge de ces maladies (8). Cependant ces progrès ont des limites. Tout d'abord, notre connaissance des facteurs de risque ces maladies est limitée. Ensuite, les traitements médicaux disponibles sont purement suspensifs et ils exposent les patients à des effets secondaires sévères (infections et cancers). C'est dans ce contexte que s'inscrit ce travail de thèse.

Dans un premier volet, nous avons étudié le rôle qu'occupent les facteurs d'environnement dans la physiopathologie de ces maladies. Tout d'abord, nous avons étudié, à partir du SNIIRAM, l'association de l'exposition à l'isotrétinoïne et la survenue de MICI, comme cela a été suggéré par une étude cas-témoins aux USA (9). Ensuite, à partir de la cohorte EPIC, nous avons étudié l'impact de l'alimentation dans l'incidence des MICI. Dans cette cohorte, les expositions alimentaires ont été recueillies à l'inclusion, par des questionnaires validés, dans plusieurs pays d'Europe. La survenue de RCH et de MC a été enregistrée au cours du suivi. Dans ce deuxième travail, nous avons utilisé l'approche des profils alimentaires (profil méditerranéen et profils *a posteriori*) afin d'explorer de manière globale l'effet de l'alimentation sur le risque de MICI.

Dans un second volet, nous avons évalué le risque de cancer associé aux traitements immunosuppresseurs et aux anti-TNF, chez les patients atteints de MICI, à partir des données du SNIIRAM. La prescription de ces traitements est en progression. Plusieurs études de cohorte ont mis en évidence un risque de lymphome et de cancer de peau non mélanocytaire avec les thiopurines. Une étude médico administrative a montré un risque de mélanome avec les anti-TNF. Ces médicaments sont souvent prescrits chez les mêmes malades, de manière successive ou simultanée. Si bien que l'on ne sait pas lesquels portent le risque néoplasique: les immunosuppresseurs, les anti-TNF ou

les deux. Cette question est d'actualité, dans le contexte d'une augmentation importante de leur prescription. C'est l'objectif de ce troisième travail.

PARTIE I. INTRODUCTION GENERALE

Dans cette partie, nous rappelons tout d'abord succinctement les présentations cliniques et les caractéristiques épidémiologiques des MICI. Ensuite, nous approfondissons les facteurs de risque connus ou supposés de ces maladies. Enfin, nous détaillons l'état des connaissances actuelles sur le risque de cancer en lien avec les traitements des MICI.

1. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI): définition, épidémiologie descriptive

1.1. Définitions et présentation clinique

Les MICI regroupent deux affections : la MC et la RCH qui ont de nombreux caractères communs mais également certaines spécificités. Ce sont des maladies chroniques, dont l'évolution est peu prévisible et la gravité très variable d'un malade à l'autre, et chez le même malade, d'une phase évolutive à l'autre. Elles peuvent survenir à tout âge mais le pic d'incidence est de 15 à 25 ans pour la MC et de 25 à 35 ans pour la RCH.

Leurs particularités sont les suivantes :

a. Topographie des lésions intestinales

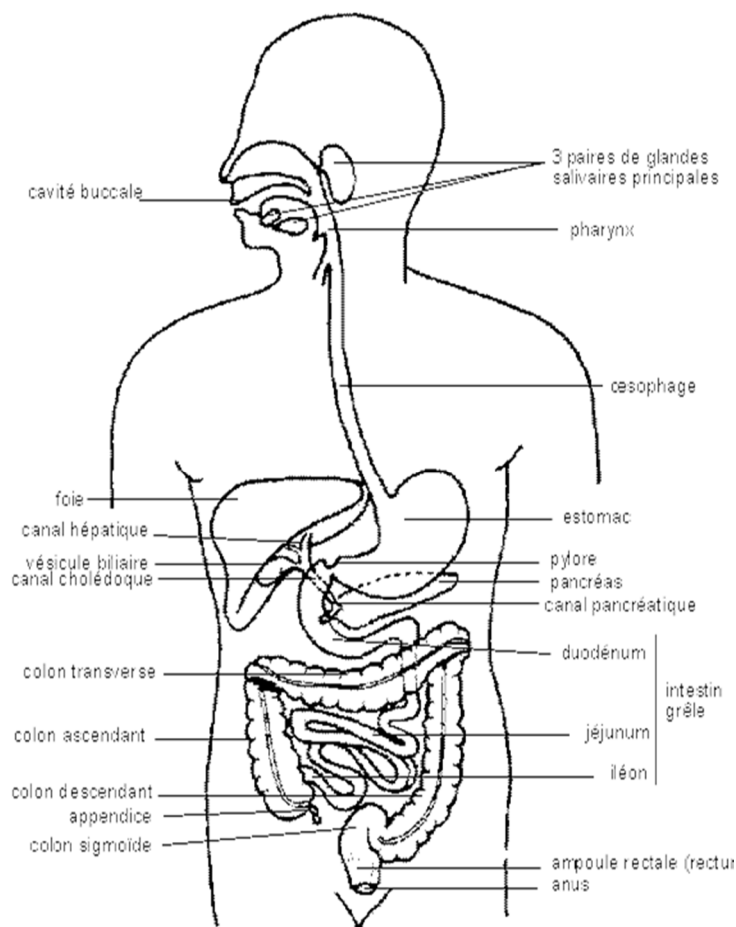
La RCH atteint exclusivement le rectum et le côlon tandis que la MC peut toucher tout le tube digestif avec une prédilection pour la région iléo-caecale. La classification de Montréal prend en compte l'extension des lésions avant la première intervention chirurgicale (10).

La RCH se caractérise par une atteinte continue et rétrograde (le rectum est toujours atteint, le côlon gauche (E2) dans deux tiers des cas et le côlon droit (E3) dans un tiers

à la moitié des cas). Au cours de l'évolution, la maladie s'étend en amont avec une atteinte au-delà de l'angle gauche (E3) chez environ la moitié des malades (11).

Au moment du diagnostic, la MC se caractérise par environ un tiers de forme iléale (L1 , un tiers de forme colique (L2) et un tiers de forme iléocolique (L3) (12). La localisation initiale est déterminante des localisations ultérieures. L'atteinte ano-périnéale est plus fréquente en cas d'atteinte colique et est observée dans environ 10% des cas au diagnostic et 25% au cours de l'évolution de la maladie (13–16).

Figure 1 : Anatomie de l'appareil digestif et classification de Montréal



Classification de Montréal

RCH

MC

Extension		Localisation	
E1 : proctite		L1 : iléon +/- cœcum	
E2 : colite gauche (distale à l'angle splénique)		L2 : côlon seul	
E3 : colite étendue (proximale à l'angle splénique)		L3 : iléon et côlon	
		L4 : tube digestif haut*	

b. Caractéristiques des lésions

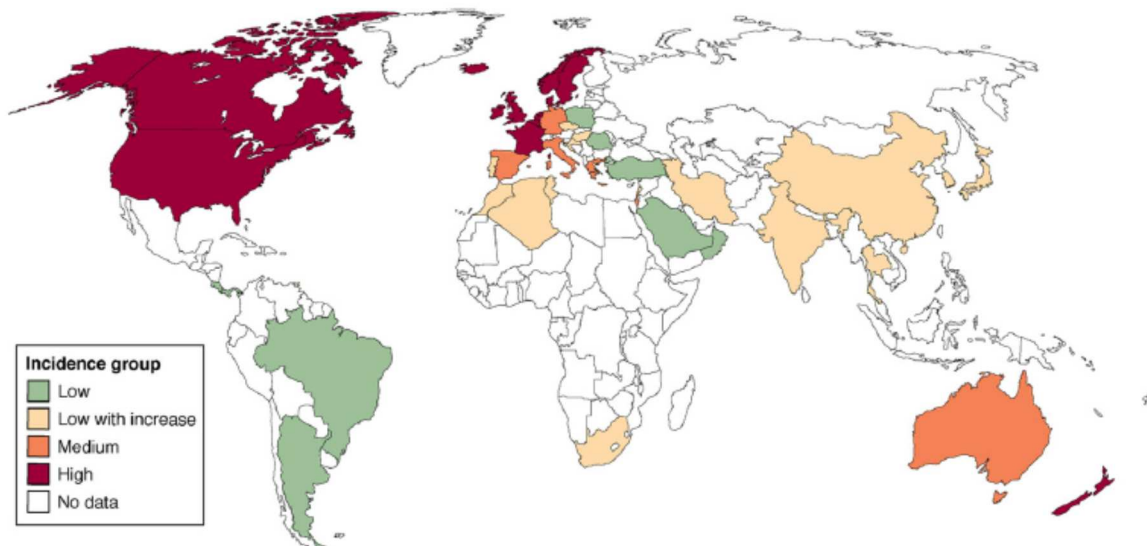
Tandis que les lésions de RCH sont superficielles (limitées à la muqueuse ou la sous muqueuse), la MC se caractérise par une atteinte transmurale de la paroi intestinale. Ainsi trois phénotypes lésionnels sont décrits au cours de la MC (classification de Montréal) : les formes inflammatoires (B1), sténosantes (B2) ou perforantes (fistules ou abcès B3)

1.2. Epidémiologie descriptive des MICI

a. Les MICI dans le monde

Ces maladies sont caractérisées par une grande disparité de répartition géographique (17,18).

Figure 2 : Incidence des MICI dans le monde (d'après Cosnes Gastroenterology 2011)



Incidence pour 100 000 habitants/an, en rouge >10/100000, en orange entre 5-10/100 000, en vert < 4/100000, en beige incidence en constante augmentation, en blanc absence de données disponibles.

Cependant ces données épidémiologiques ont des limites :

- Les critères diagnostics varient entre les différentes publications. En effet le diagnostic repose sur un faisceau d'examen: endoscopie digestive, histologie et imagerie et non sur un « gold standard »;
- La disponibilité des examens d'endoscopie digestive est un facteur limitant le diagnostic des MICI dans les pays en voie de développement, aboutissant à une sous-estimation de ces maladies dans ces régions ;
- L'exhaustivité de l'enregistrement des cas varie d'un pays à l'autre, en fonction de l'organisation du système de soins. Par exemple, les pays scandinaves ont une organisation de soins fondée sur des centres de référence hospitaliers, avec un nombre limité de gastro-entérologues exerçant en privé. Cette organisation favorise l'enregistrement systématique des cas à l'échelle nationale. Au contraire, en France, aux USA et en Allemagne, les malades atteints de MICI sont pris en charge à la fois par le secteur privé et par le service public. Cette relative dispersion de la prise en charge ne facilite pas l'enregistrement systématique des cas.
- Les données de prévalence sont moins fiables que celle d'incidence du fait d'un défaut d'enregistrement des patients en rémission prolongée.
-

b. Les MICI en Europe

En Europe, on estime la prévalence des MICI à 2,4 millions et leur incidence annuelle voisine de 10/100 000 (19). Cependant, il existe une grande hétérogénéité de répartition en Europe. Un gradient Nord-Sud d'incidence est décrit entre les pays de forte incidence : Scandinavie, Royaume Uni et ceux de faible incidence Portugal, Italie et Grèce. Pour la RCH les plus fortes incidences ont été enregistrées en Scandinavie et pour la MC, au Royaume Uni. Dans la plupart des régions d'Europe, la RCH est plus fréquente que la MC sauf au Royaume Uni, en France, en Belgique et en Allemagne. Plus récemment un gradient Ouest-Est a été décrit entre les pays de forte incidence de l'Ouest et ceux de l'Est (20). On ne peut exclure qu'une plus faible disponibilité des

moyens de diagnostic (densité de gastroentérologues, accès à l'endoscopie) dans les pays d'Europe de l'Est contribue à ce gradient.

Figure 3 : Incidence des MICI en Europe en 2010 (d'après Burisch Gut 2014)



Incidence pour 100 000 habitants par an :

- Rose pâle : données non communiquées
- Vert foncé : < 9 /100 000
- Vert clair : [9-12] /100 000
- Jaune moutarde : [13-20] /100 000
- Orange : [20-25] /100 000
- Rouge : > 25 /100 000

En Europe, la prévalence de la MC varie entre 8.3 et 214 pour 100 000 habitants tandis que celle de la RCH varie de 21,4 à 294.(21).

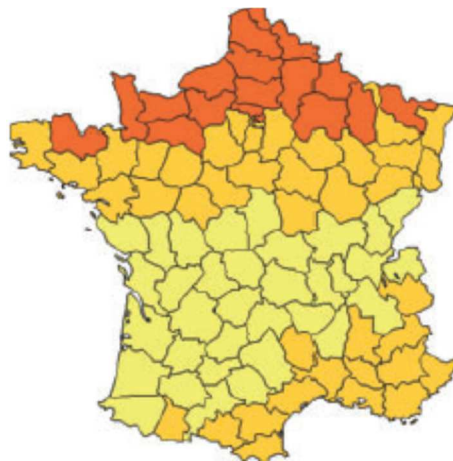
La grande variabilité de ces chiffres rend leur interprétation difficile. La différence est-elle réelle ou liée à l'outil de mesure ?

c. Les MICI en France

Il n'existe pas de registre national des MICI. Le nombre de personnes atteintes de MICI n'est pas connu avec précision. Les estimations varient entre 150 000 et 200 000 cas prévalents (environ 100 000 pour la MC et 100 000 pour la RCH). Le principal registre est le registre EPIMAD qui enregistre les cas de MICI dans quatre régions: le Nord, Pas-de-Calais, la Somme et la Seine-Maritime, ce qui correspond à 9.3% de la population française totale (22). A partir de ces données, l'incidence nationale de la MC est estimée à 6/100 000 habitants /an et de 3 à 4/100 000 pour la RCH.

La répartition des cas de MICI sur le territoire a été étudiée à partir des déclarations d'Affection de Longue Durée (ALD) pour MC et RCH enregistrées par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) entre le 01/01/2000 et le 31/12/2002(23). Un gradient Nord-Sud en France a été observé pour la MC, dont l'incidence était plus élevée dans le tiers nord du pays. En revanche, la RCH a une répartition homogène en France.

Figure 4 : Répartition de la MC en France entre 2000-2002 (d'après Nerich APT 2011)



Risque de Maladie de Crohn (MC) : en Orange foncé Risque Relatif (RR) >1, en orange clair : référence, en jaune RR <1 .

d. Evolution des MICI dans le temps

Au cours des cinquante dernières années, l'incidence des MICI a augmenté dans des proportions différentes selon les régions du monde.

Dans les pays occidentaux (Amérique du Nord, Europe, Australie et Nouvelle Zélande), l'incidence de la RCH a d'abord augmenté puis s'est stabilisée depuis les années 1990, tandis que l'incidence de la MC augmente de manière continue (18, 22, 24, 25).

En Asie, l'incidence des MICI augmente de manière continue. On a observé dans un premier temps une augmentation de l'incidence de la RCH et dans un second temps celle de la MC. Cette séquence a été observée en Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord dans les années 1950-1970: l'augmentation d'incidence de la RCH a précédé celle de la MC (26,27).

En Afrique, et en Amérique latine, l'incidence des MICI semble faible mais les rares données disponibles suggèrent une augmentation de l'incidence de la RCH notamment en Afrique du Nord, au Brésil et en Argentine (28–30).

Figure 5: Evolution de l'incidence et de la prévalence combinées de la RCH dans le monde entre 1960 et 1979 (en haut) et après 1980 (en bas) (d'après Molodecky Gastroenterology 2012)

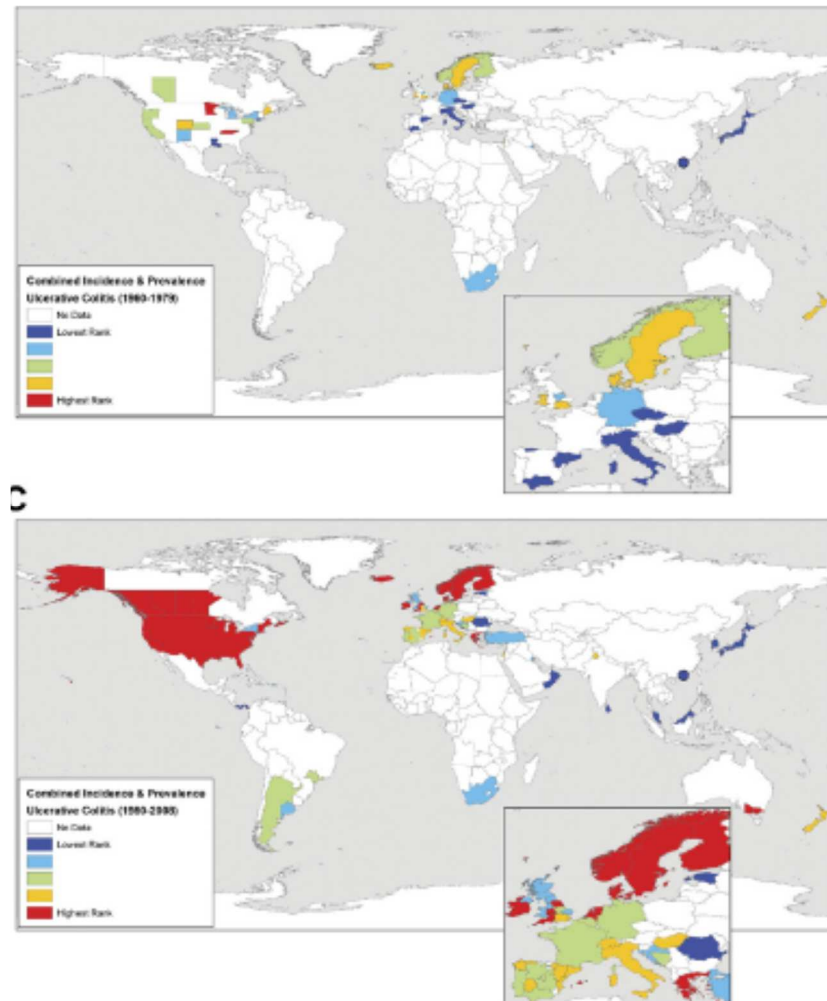
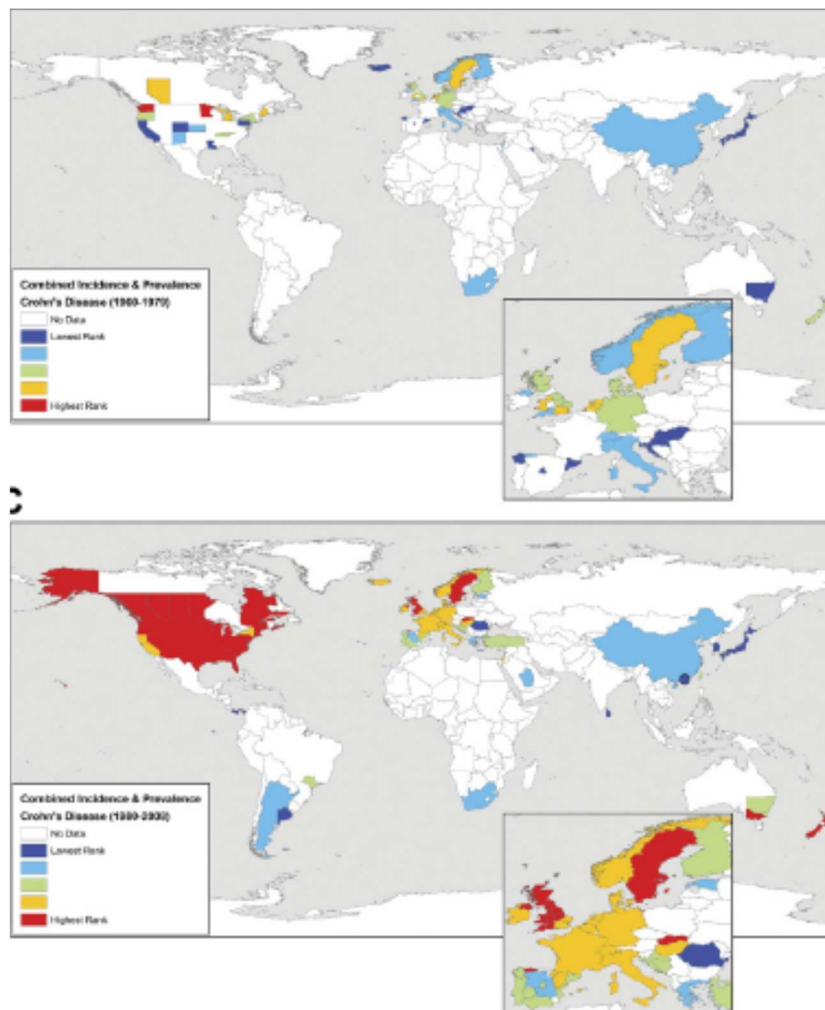


Figure 6 : Evolution de l'incidence et de la prévalence combinées de la MC dans le monde entre 1960 et 1979 (en haut) et après 1980 (en bas) (d'après Molodecky Gastroenterology 2012)



2. Physiopathologie des MICI

Les MICI sont des maladies multifactorielles. La maladie survient sur un terrain génétique prédisposé après l'exposition à des facteurs de risque environnementaux. Cependant cette combinaison est variable d'un sujet à l'autre et module l'expression de la maladie. L'observation que certains individus développent une MICI dans l'enfance et d'autres à l'âge adulte suggère une contribution variable des facteurs d'environnement et de facteurs génétiques au cours de l'initiation ou l'évolution de la maladie chez chaque individu.

La physiopathologie fait intervenir une modification de la flore intestinale (dysbiose), une dysfonction de la barrière épithéliale et une dérégulation de la réponse immunitaire innée (notamment de l'autophagie) et spécifique, l'ensemble aboutissant à une rupture de tolérance vis-à-vis des micro-organismes de la flore intestinale et à une inflammation intestinale chronique (31–34).

La dysbiose au cours de MICI se caractérise par une réduction de la diversité des bactéries du microbiote. On note également au cours de la MC, une augmentation des Entérobactéries et une diminution des *Firmicutes* (en particulier *Faecalibacterium prausnitzii*) (35–37).

Figure7: Mécanismes physiopathologiques impliqués dans les MICI (d'après Graham, Trends immunol 2013)

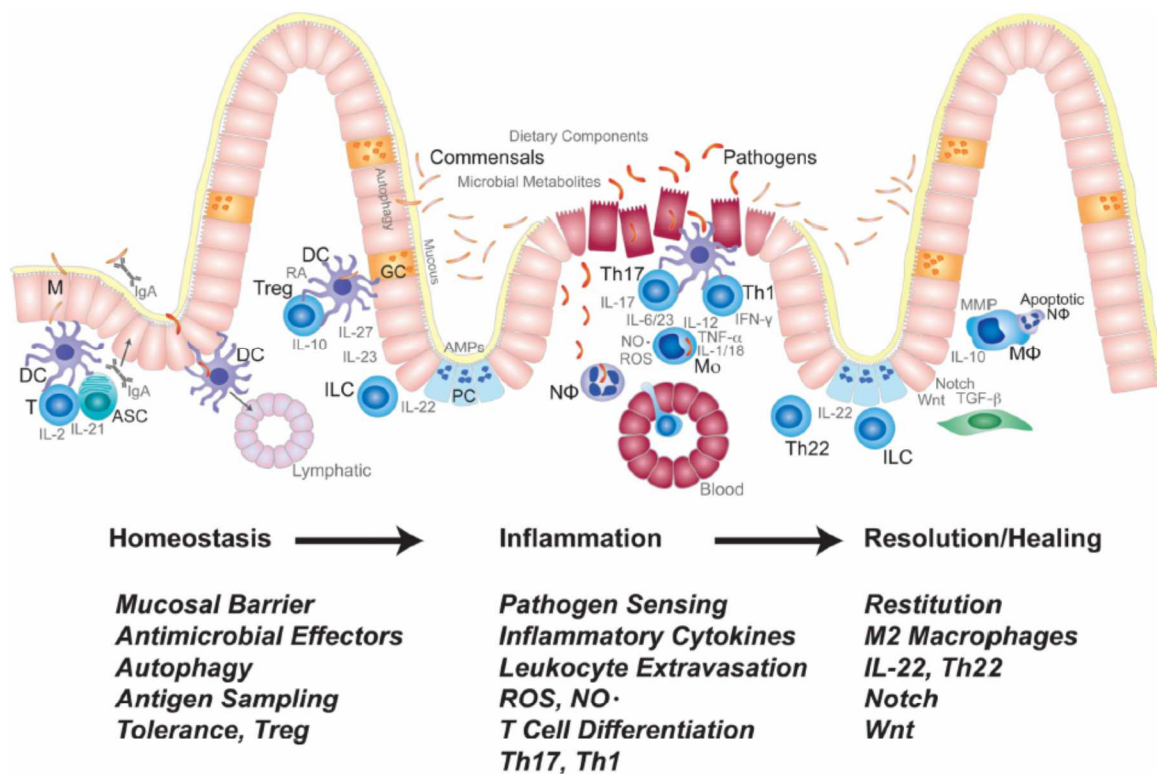


Figure 2. IBD Pathways and Key Cell Types

Genetic studies have helped to identify critical biological processes and cell types that regulate intestinal inflammation. Genetic variation that perturbs any stage of immune homeostasis, inflammation, or resolution can result in the inappropriate inflammatory response to commensals that is observed in IBD. M cell (M), antibody secreting cells (ASC), dendritic cell (DC), retinoic acid (RA), T cell (T), T regulatory cell (Treg), innate lymphoid cell (ILC), goblet cell (GC), paneth cell (PC), antimicrobial proteins (AMPs), neutrophil (N ϕ), inflammatory monocyte (Mo), macrophage (M ϕ), reactive oxygen species (ROS), nitric oxide (NO), matrix metalloproteinase (MMP).

2.1. Rôle des facteurs génétiques

Le terrain génétique « prédisposé » consiste en une association de plusieurs variants génétiques à risque. Actuellement, 163 gènes de prédispositions ont été identifiés (1,3). La plupart de ces gènes sont communs entre la MC et la RCH (110/163 avec seulement 30 spécifiques de la MC et 23 de la RCH) ou avec d'autres maladies dysimmunitaires (spondylarthrite ankylosante, psoriasis et diabète de type 1). Ils sont associés à un odds ratio compris entre 1,02 et 1,20. NOD2 fait exception, il prédispose à la MC (surtout à la MC iléale) (et pas à la RCH) avec un risque relatif de 3 chez les hétérozygotes et de 23,4 chez les homozygotes et les hétérozygotes composites (38). Il existe de rares MC associées à une transmission mendélienne dominante. Elles sont caractérisées par un âge de début avant 2 ans, un contexte familial évocateur (comme la consanguinité), de fréquentes atteintes extra-digestives et une résistance accrue aux traitements conventionnels (39). On estime que l'ensemble des gènes identifiés n'explique que 20% de la prédisposition génétique aux MICI (40). Le défaut d'explication du risque génétique malgré le grand nombre de gènes identifiés pose un problème non résolu. Il est peu probable que des variants génétiques communs ayant un effet important n'aient pas encore été découverts.

Les gènes actuellement identifiés interviennent principalement dans la régulation de la production de cytokines (interféron γ , Interleukine 10 et 12, Tumor necrosis Factor α), l'activation des lymphocytes B, T et NK, la réponse aux molécules d'origine bactérienne (notamment les mycobactéries) et la voie JAK-STAT. Cependant, le rôle fonctionnel et les voies de signalisation de nombreux gènes candidats identifiés par GWAS (environ 40%) restent méconnus (34). Un des problèmes actuels est de déterminer les fonctions des gènes candidats identifiés par GWAS. L'utilisation des ARN interférents semble intéressante pour d'étudier les effets physiopathologiques et les voies de signalisation associés à chaque variant ou combinaison de variants génétiques identifiés (41).

2.2. Rôle des facteurs d'environnement

Les facteurs d'environnement jouent aussi un rôle important dans les MICI comme le suggèrent les constatations suivantes.

Tout d'abord, la forte augmentation de l'incidence des MICI depuis 50 ans (section I.1.2.d) ne peut s'expliquer par une modification du patrimoine génétique pendant une période aussi brève. Ensuite, les gradients d'incidence observés en Europe et en France (section I.1.2.b-c) et l'agrégation spatio-temporelle des cas de MICI au sein de collectivités (clusters) suggèrent l'exposition à des facteurs d'environnement communs. La description de rares formes conjugales de MICI va dans le même sens (42). De plus, il a été montré que l'incidence des MICI chez les migrants originaires d'une zone de faible incidence vers une zone de forte incidence atteint celle du pays d'accueil après une génération (43–46). Enfin, la concordance phénotypique entre les jumeaux monozygotes est seulement de 50 % dans la MC et de 20 % dans la RCH (47). Ces résultats suggèrent que les facteurs non génétiques (ou facteurs d'environnement) jouent un rôle dans l'étiologie des MICI et en particulier de la RCH.

- a. Facteurs d'environnement certains et probables : le tabac, l'appendicectomie, l'exposition solaire et la vitamine D, les expositions médicamenteuses

Tabac :

Le tabac est le seul facteur d'environnement dont l'effet est certain : positivement associé à l'incidence de la MC, ses poussées et ses complications. A l'inverse, l'arrêt du tabac est positivement associé à l'incidence de la RCH (dans les 2 à 3 ans suivant l'arrêt) et les non-fumeurs ont une évolution plus grave que les fumeurs (48–51) (une études observationnelle, une étude d'intervention et une revue de la littérature). Les substituts nicotiques améliorent le cours évolutif de la RCH Mais leurs effets secondaires limitent leur utilisation en pratique clinique courante (52) (une étude d'intervention).

Appendicectomie :

L'appendicectomie pratiquée avant l'âge de 20 ans, et pour une appendicite aiguë est négativement associée à l'incidence de la RCH. Les patients atteints de RCH qui ont subi une appendicectomie dans ces conditions ont une maladie moins sévère (53) (une revue de la littérature). En revanche, il n'existe pas d'association entre l'appendicectomie et la MC (54) (une méta-analyse).

Exposition solaire et vitamine D :

La carence en vitamine D est associée à la survenue de plusieurs maladies auto-immunes proches de la MC par l'implication des lymphocytes TH1 (polyarthrite rhumatoïde et sclérose en plaque). De plus, le gradient nord-sud décroissant de répartition de la MC, et à un moindre degré de la RCH, observé en Europe occidentale, en France et aux USA, a fait émerger depuis plusieurs années l'hypothèse d'un rôle de l'exposition solaire dans la survenue des MICI. Récemment, plusieurs études observationnelles ont mis en évidence une association positive entre un faible niveau d'exposition solaire et donc de vitamine D et la survenue et la sévérité de la MC (55–58) (3 études observationnelles et une revue de la littérature). Enfin, dans un essai randomisé contrôlé, les patients atteints de MC supplémentés en vitamine D3 par voie orale avaient tendance à moins rechuter à 1 an que les patients du groupe placebo ($p = 0,06$) (59) (un essai clinique). Des essais randomisés sont actuellement en cours pour évaluer l'effet de la supplémentation en vitamine D des patients atteints de MC et de RCH.

b. Facteurs d'environnement possibles : agents infectieux, alimentaires, médicamenteux, autres:

Agents infectieux

Une association positive entre les infections intestinales communautaires virales ou bactériennes (*Salmonella*, *Campylobacter*) et la survenue de MICI a été rapportée. Cette association est plus forte pour la MC que pour la RCH et dans la première année qui suit l'infection (60) (une étude observationnelle). Toutefois, la causalité de l'association entre infection intestinale bactérienne et incidence de MICI a été

contestée par un travail qui suggère qu'elle est liée à un biais de détection. En effet, les personnes qui avaient eu une coproculture négative ont eu un risque plus élevé de RCH et de MC dans l'année qui a suivi le prélèvement que ceux qui avaient eu une coproculture positive à *Salmonella* ou *Campylobacter* (61) (une étude observationnelle). Toutefois, certains agents infectieux pourraient avoir un rôle spécifique dans la survenue des MICI : *Yersinia pseudotuberculosis*, les mycobactéries atypiques et *Escherichia Coli* adhérent-Invasif (AIEC). *Yersinia* pourrait jouer un rôle central en stimulant la production de NFκB, favorisant ainsi l'éclosion de MICI chez les individus ayant un variant de NOD2 (62). Des données expérimentales montrent une interaction moléculaire entre une protéine de *Yersinia* nommée YopJ et le gène NOD2 (63). De plus, les monocytes infectés par *Yersinia pseudotuberculosis* se lient à TLR2 et favorisent la production de NFκB et l'augmentation de la perméabilité intestinale au niveau des plaques de Peyer. Le rôle des mycobactéries atypiques est controversé mais vient d'être relancé par la découverte récente de gènes communs à la MC et au contrôle de l'immunité anti mycobactéries (1). Un groupe d'*Escherichia coli* ayant des propriétés d'adhésion et d'invasion de l'épithélium (nommé AIEC pour « adherent-invasive *Escherichia coli* ») a été décrit dans la muqueuse iléale de patients atteints de MC. La présence d'AIEC a été trouvée chez 36 % des malades ayant une MC de l'iléon et 6 % des témoins (64). Des interactions entre les AIEC et différentes molécules et cellules de l'hôte ont été décrites. L'adhésion d'AIEC à la muqueuse iléale des patients atteints de MC est favorisée par le déficit de synthèse des défensines, les anomalies de l'autophagie, l'expression anormale de CEACAM6 et de la protéine du stress du réticulum endoplasmique gp96 ainsi que par l'augmentation des cellules M associée aux mutations de NOD2. Mais les AIEC déclenchent aussi la production de cytokines par les macrophages infectés, ce qui entraîne une augmentation de la colonisation et de l'inflammation de l'iléon. De ce fait, les AIEC pourraient jouer un rôle important dans la chaîne causale qui est à l'origine de la MC.

Alimentation

Dans le passé, de nombreuses études cas-témoins ont cherché une association entre la composition de l'alimentation et la survenue de MICI. Une revue générale de ces travaux a montré qu'un apport élevé en graisses, acides gras polyinsaturés de la série n-6 et en viandes était associé avec un risque majoré de MC. En revanche, un apport élevé en fibres et en fruits était associé avec une diminution de ce risque, tandis qu'un

apport élevé en légumes était associé à un risque moindre de RCH (65). Cependant, la plupart des études incluses dans cette méta-analyse sont rétrospectives et donc soumises à un biais de mémoire et de causalité inverse.

Récemment, plusieurs études de cohortes prospectives ont apporté un éclairage nouveau sur les liens entre alimentation et MICI. Une alimentation riche en acides gras polyinsaturés n-6 est associée à l'incidence de RCH, tandis que les acides gras polyinsaturés n-3 ont un effet opposé (65). Une étude prospective menée en France et récemment confirmée à l'échelle européenne a trouvé une association significative entre l'apport en protéines animales et la survenue de MC chez les femmes d'âge moyen (66). Toutes ces études ont uniquement exploré l'association entre un aliment et/ou nutriment et la survenue de MICI. Toutefois, pour évaluer l'effet de l'alimentation dans sa globalité, il est nécessaire de prendre en compte les corrélations entre les différents groupes d'aliments ingérés.

En complément de ces données épidémiologiques des travaux expérimentaux, ont montré que l'alimentation modifie la composition du microbiote intestinal chez la souris (67) et chez l'homme. Un régime riche en protéines et en graisse est associé à l'entérotipe *Bacteroides* alors qu'un régime riche en hydrates de carbone est associé avec l'entérotipe *Prevotella* (68). De plus dans un modèle murin (69), un régime riche en graisses saturées augmente le contenu intestinal en acide taurocholique et favorise l'expansion d'une bactérie réductrice de sulfites appelée *Bilophila wadsworthia*. Cette bactérie favorise la survenue d'une colite chez les souris génétiquement prédisposées (IL10^{-/-}).

Expositions médicamenteuses :

Enfin, certaines expositions médicamenteuses ont été associées à l'incidence des MICI. Cependant, la nature causale de ces associations est contestée. Six études de cohortes prospectives ont trouvé une association positive entre l'exposition aux antibiotiques et la survenue de MICI. Cet effet est important dans l'enfance (âge clef de l'acquisition de la flore intestinale) et pour les antibiotiques anti-anaérobies (70,71). La prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est associée à une augmentation du risque de MICI et de rechute chez les patients ayant une MICI prévalente (72) (une étude observationnelle). Chez la femme, les traitements oestroprogestatifs contraceptifs (73) (une méta-analyse), ou substitutifs lors de la ménopause sont associés à un risque augmenté de MICI (74) (une étude observationnelle). En revanche aucun effet n'est démontré sur le cours évolutif des MICI prévalentes.

2.3. Rôle des interactions gènes-environnement ?

La compréhension des interactions entre facteurs génétiques et environnementaux impliquées dans les MICI est très limitée. A notre connaissance, il n'y a pas d'étude reliant les gènes de prédisposition et les facteurs d'environnement.

Une étude épidémiologique chez des jumeaux monozygotes, les infections dans l'enfance (gastroentérites et autres infections extradigestives comme les oreillons) ont été plus fréquemment rapportées chez ceux qui ont développé une MICI. De même, le tabagisme était positivement associé à la MC et négativement avec la RCH (75) .

L'hypothèse qui prévaut actuellement est que les facteurs d'environnement, comme le tabac (76), les infections intestinales, la prise d'antibiotiques et l'alimentation sont associés à une modification de la composition du microbiote intestinal. La dysbiose pourrait faire le lien entre ces facteurs d'environnement, les facteurs génétiques et l'inflammation intestinale observée au cours de MICI selon le modèle physiopathologique présenté dans la figure suivante. Toutefois, aucune relation n'a été démontrée à l'heure actuelle entre les variants génétiques et la dysbiose de manière prospective dans des études de cohorte de patients qui développent des MICI.

Figure 8: Interactions gènes-environnement impliquées dans les MICI (d'après Knights Gut 2013 (77))

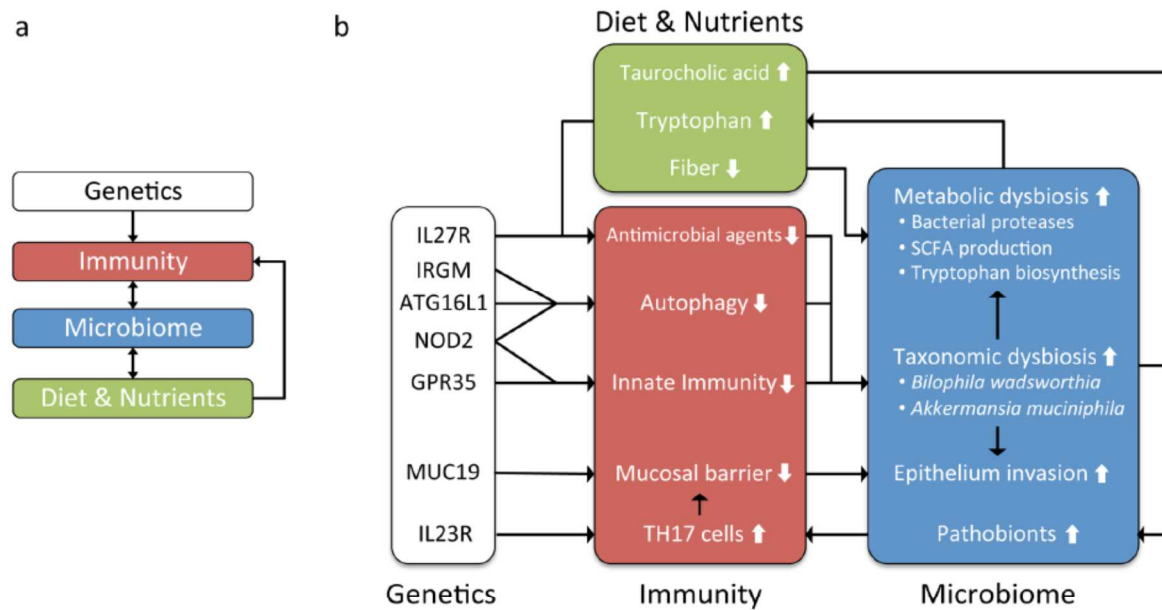


Figure 2. Interaction network of host genetics, the gut microbiome and diet in overview (a) and in detail (b)

Chronic inflammation in the intestinal epithelium has been associated with increased production of Th17 cells, impaired innate immune response, decreased mucosal barrier, impaired autophagy, and a decrease in antimicrobial agents. There is a complex network of potential interactions, in some cases involving feedback, between impaired host immune functions, diet, and the taxonomic and functional dysbiosis of the gut microbiome. For example, deleterious mutations in *NOD2*, *GPR35*, *ATG16L1*, or *IRGM* may lead to impaired immune response to commensal bacteria, and subsequently to taxonomic dysbiosis, an imbalance in the taxonomic composition of the gut microbiota; taxonomic dysbiosis may cause metabolic dysbiosis, an imbalance in the metabolic capabilities of the gut microbiome; metabolic dysbiosis may include increased biosynthesis of tryptophan; increased tryptophan is expected to lead to decreased antimicrobial activity through several pathways (see text); impaired antimicrobial activity may lead to further taxonomic and metabolic dysbiosis. A similar feedback system may be proposed for the physical integrity of the epithelial barrier: impaired innate immune response and increased production of Th17 cells may lead to decreased integrity of the mucosal barrier; altered or impaired mucus production due to *MUC19* deficiency may compound this effect; subsequent invasion of pathobionts, or opportunistic pathogens, may increase inflammation, leading to further breakdown of the epithelial barrier.

3. Les traitements des MICI et le risque de cancer

3.1. Principe des traitements des MICI

Les médicaments des MICI ont pour objectif l'obtention et le maintien de la rémission. Ils ont un effet uniquement suspensif : l'arrêt de ces médicaments entraîne une reprise de la maladie, plus ou moins rapidement selon le profil évolutif de la maladie, le temps passé en rémission et la profondeur de celle-ci.

Les corticoïdes sont un traitement des poussées; ils permettent une rémission chez 60 à 90% des patients (78–80). Environ un tiers des malades deviennent corticodépendants (81). La corticothérapie n'influence pas l'évolution à long terme de la maladie et est associée à des effets secondaires importants en cas de traitement prolongé. Les salicylés sont le traitement d'induction et d'entretien des formes minimales à modérées de RCH (82,83). Enfin la nutrition entérale est un traitement des poussées de MC, particulièrement chez l'enfant et l'adolescent (83).

Les formes corticodépendantes ou chroniques actives relèvent des immunosuppresseurs (thiopurines ou méthotrexate) et des biothérapies (anti-TNF et autres biothérapies).

Les immunosuppresseurs permettent de contrôler durablement l'activité de la maladie, en diminuant de près de 50% le risque de poussée et en permettant une épargne corticoïde (85,86). Les biothérapies sont un traitement de deuxième intention en cas de poussée sévère corticorésistante et en cas d'échec ou d'intolérance du traitement de fond par immunosuppresseurs. Les anti-TNF (infliximab (IFX) et adalimumab (ADA)) sont les premières biothérapies à avoir obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché pour le traitement de la MC et de la RCH réfractaire aux corticoïdes et/ou aux immunosuppresseurs (IS) au cours des années 2000. Des études ont montré que l'IFX est plus efficace que les thiopurines et que l'association des deux est plus efficace que l'IFX en monothérapie chez les patients atteints de MC (87,88). Des résultats similaires ont été rapportés chez les malades atteints de RCH (85). L'efficacité des anti-TNF est notable dans des situations difficiles: formes fistulisantes de MC et colites aiguës graves corticorésistantes (89). La poursuite des anti-TNF en traitement de fond permet de maintenir la rémission de la maladie. Les essais randomisés ont montré une diminution des hospitalisations et des interventions chirurgicales chez les malades traités par anti-TNF (89,90). Depuis le développement de l'IFX puis de l'ADA, d'autres anti-TNF ont été mis sur le marché : certolizumab et golimumab. Leur efficacité paraît similaire même si elle n'a jamais été directement comparée dans des essais cliniques. On estime à 20% la probabilité de réponse à un deuxième anti-TNF en cas d'échec d'un premier anti-TNF (elle est sensiblement supérieure en cas de perte de réponse). L'efficacité initiale des anti-TNF est de l'ordre de 60%. Cependant, la perte d'efficacité est d'environ 10% par an. La combinaison d'immunosuppresseurs aux anti-TNF semble diminuer le taux d'immunisation contre les anti-TNF et ainsi limiter leur

perte de réponse à long terme (92). Actuellement, l'association des anti-TNF et des immunosuppresseurs tend à s'imposer comme le standard dans les formes moyennes à sévères de MICI.

Depuis peu, le vedolizumab (anti corps monoclonal anti $\alpha 4\beta 7$) (93,94) a obtenu l'AMM dans la RCH et la MC. D'autres molécules, l'ustekinumab (anti IL12-IL23) (95) et le Mongersen (un oligonucléotide antisens inhibiteur de SMAD 7) ont donné des résultats encourageants dans des essais de phase 2 dans la MC. Des essais de phase 3 sont en cours.

Les traitements actuels ne sont pas des traitements étiologiques. Leur effet est suspensif, exposant à un risque de reprise évolutive au décours de l'arrêt. Actuellement, il n'existe pas de recommandations sur la durée optimale du traitement de fond. En revanche les résultats de l'étude STORI suggèrent qu'après une rémission clinique prolongée, et lorsque les paramètres paracliniques favorables (absence de syndrome inflammatoire biologique, cicatrisation des lésions endoscopiques et/ou radiologiques), le traitement de fond peut être suspendu (96).

3.2. Associations entre les traitements des MICI et l'incidence de cancer

a. Les cancers au cours de MICI

Les patients atteints de MICI, ont un risque augmenté de cancer digestif favorisé par l'inflammation intestinale chronique. Ces cancers siègent en zone inflammatoire du côlon et de l'intestin grêle. Les facteurs de risque de cancer de l'intestin sont la durée d'évolution, l'extension et l'activité de la maladie, l'association à une cholangite sclérosante et un antécédent familial de cancer (97). Le dépistage endoscopique de la dysplasie et du cancer du côlon fait l'objet de recommandations (98). Du fait de sa rareté, il n'existe pas de programme systématique de dépistage du cancer de l'intestin grêle au cours de la maladie de Crohn. A noter, que les salicylés (99) sont associés à une diminution du risque de cancer de l'intestin au cours des MICI.

Une augmentation du risque de cancer de la peau non mélanocytaire a été suggéré au cours des MICI (100,101). Les éventuels mécanismes physiopathologiques impliqués dans cette association sont méconnus.

b. Association entre les thiopurines et l'incidence de cancer

L'exposition aux thiopurines est associée à une augmentation du risque de lymphome, aussi bien dans la MC que dans la RCH (102–105). Une méta-analyse récente a confirmé ce risque (106) uniquement en cas d'exposition actuelle (SIR = 5,71; 95% CI, 3,72-10,1), pas en cas d'exposition passée (SIR = 1,42; 95% CI, 0,86-2,34). Des lymphomes T hépatospléniques ont été rapportés chez les hommes jeunes traités par thiopurines, en monothérapie ou associées aux anti-TNF.

Les thiopurines sont associées à une augmentation du risque de cancer de la peau non mélanocytaire (107–110).

c. Association entre les anti-TNF et l'incidence de cancer

L'association entre l'exposition aux anti-TNF et l'incidence de cancer est moins bien établie car les données publiées sont contradictoires (108,109,111–113). Une étude médico-administrative suggère que les anti-TNF et les thiopurines sans distinction sont associés à une augmentation du risque de mélanome (109). Les anti-TNF semblent également associés à une augmentation du risque de cancer de la peau non mélanocytaire (114). Une étude effectuée à partir des déclarations à la FDA a montré une augmentation du risque de lymphome T en cas d'association anti-TNF et thiopurines mais pas pour les anti-TNF seuls. Une méta-analyse a montré une augmentation du risque de lymphome chez les malades traités par anti-TNF mais il était impossible d'éliminer le rôle des thiopurines dans ce résultat, un grand nombre de malades ayant été traités par combothérapie (112). Dans un travail du Kaiser Permanente, le risque de lymphome était augmenté chez les malades traités par anti-TNF, seuls ou en association avec les thiopurines (115). Ces données montrent qu'il

est difficile de faire la part de ce qui revient aux thiopurines et aux anti-TNF en terme de risque de lymphome.

Plus récemment, une analyse comparée de l'incidence du cancer chez les malades inclus dans plusieurs essais thérapeutiques et traités par adalimumab, en monothérapie ou en association avec les thiopurines, suggère que la bithérapie par immunosuppresseurs (thiopurines ou methotrexate) et adalimumab multiplie par trois l'incidence de cancer comparativement à l'adalimumab en monothérapie (116). En revanche le risque relatif de cancer des malades traités par adalimumab en monothérapie n'est pas différent de celui de la population générale. Dans cette étude, la comparaison de l'incidence de cancer chez des patients atteints de MICI inclus dans des essais thérapeutiques par rapport à celle attendue en population générale peut être biaisée par des facteurs de confusion (non comparabilité des groupes).

Une étude de cohorte danoise a confirmé que l'exposition aux anti-TNF au cours de MICI n'est pas associée à une augmentation du risque de cancer. Cependant ce risque n'a pas été comparé en cas de monothérapie par anti-TNF ou en cas d'association avec les thiopurines (114).

Le risque absolu de lymphome est faible même chez les malades traités par thiopurines. Comment l'intégrer dans la pratique ? Une étude récente a comparé le bénéfice de la monothérapie par anti-TNF par rapport à l'association anti-TNF et thiopurines en fonction de l'âge des patients exposés. Le bénéfice de l'association anti-TNF et thiopurines semble supérieur à la monothérapie, excepté au-delà de 65 ans où les risques de lymphome, de cancer et d'infections semblent supérieurs aux bénéfices attendus (117).

Malgré tous les travaux sus-cités, les risques de cancer associés respectivement à la monothérapie par anti-TNF et à la bithérapie (IS + anti-TNF) sont encore insuffisamment évalués. La comparaison directe de ces risques chez des patients atteints de MICI dans les conditions de prescriptions quotidiennes est importante pour réévaluer le rapport bénéfice/risques des stratégies thérapeutiques actuelles.

4. Justification et objectifs de la thèse

Cette thèse traite de deux questions d'intérêt clinique : les facteurs d'environnement impliqués dans les MICI et le risque de cancer associé aux traitements par anti-TNF, combinés ou non avec les immunosuppresseurs. Elles sont abordées par l'étude de bases de données prospectives.

Cette thèse s'inscrit dans le cadre de la recherche de facteurs d'environnement impliqués dans l'incidence des MICI. Nous pensons que les cohortes prospectives sont utiles à cette recherche. Ceci est justifié par la relative rareté des MICI et par les biais de mémoire inhérents aux études cas-témoins rétrospectives. Nous avons appliqué cette idée à deux travaux présentés dans cette thèse. Dans le premier, nous avons exploré, à l'échelle de la France entière, l'association positive détectée dans une étude américaine (9) entre exposition à l'isotrétinoïne (médicament de l'acné) et l'incidence de RCH. Du fait de la fréquence élevée de l'utilisation de l'isotrétinoïne, un tel risque s'il est confirmé, pourrait avoir des implications importantes dans les modalités de prescription et de surveillance de ce traitement. Dans le deuxième, nous avons étudié le rôle de l'alimentation dans les MICI. Afin d'évaluer l'alimentation dans toute sa complexité et de prendre en compte les interactions entre les différents composés alimentaires nous avons utilisé le modèle des des profils alimentaires. De plus dans cette cohorte multicentrique européenne (EPIC), nous avons recherché si l'alimentation pouvait contribuer aux importantes disparités d'incidence des MICI observées en Europe.

Le deuxième volet, concerne les risques de cancer associés à la prise des traitements médicamenteux actuels immunosuppresseurs et/ou anti-TNF. Ce sont des événements rares et difficiles à capturer dans les essais cliniques, même de phase 3. C'est pourquoi, nous avons évalué ce risque en situation de prescription courante à partir de la base de données du SNIIRAM à l'échelle de la France entière.

PARTIE II. MATERIEL ET METHODES

1. Les données du SNIIRAM

1.1. Présentation du SNIIRAM

En France, l'assurance maladie est composée de plusieurs régimes qui couvrent l'ensemble de la population (63.4 millions d'habitants en 2008). Ces régimes dépendent de l'activité socio-professionnelle de l'assuré. Il existe 3 principaux régimes qui couvrent 96% de la population : le régime général pour les travailleurs salariés, le régime agricole pour les exploitants et salariés agricoles et le régime spécial des indépendants pour les artisans, commerçants, industriels et professions libérales. D'autres régimes dits spéciaux couvrent 4% de la population appartenant à des catégories professionnelles particulières (régime des mines, de la SNCF, de la RATP, d'EDF-GDF, de banque de France, des clercs de notaires, des ministres...). En 2008, le régime général, couvrait 86% de la population soit environ 53 millions de personnes. Le SNIIRAM est un système informationnel mis en place par l'assurance maladie et l'arrêté ministériel du 14 avril 2002, collectant les données individualisées et anonymes de l'intégralité des remboursements de dépenses de santé pour les sujets affiliés à l'un des régimes obligatoires de l'assurance maladie, soit près de 99% des résidents français. Il est alimenté par le transfert des données de remboursement par les organismes et caisses de liquidation de l'assurance maladie.

Il existe des produits de restitution du SNIIRAM accessibles aux utilisateurs extérieurs à l'assurance maladie, dont le DCIR (Données de consommation inter-régime) interrogé pour répondre aux objectifs de ce projet. Le DCIR restitue les données individuelles de remboursements (soins de ville/établissement de santé) des bénéficiaires des principaux régimes de l'assurance maladie à l'échelle nationale. Il contient des données démographiques, administratives et médicales ainsi que toute prestation donnant lieu à un remboursement de l'assurance maladie.

Ainsi, les principales données disponibles sont :

- L'âge ;
- Le sexe ;

- Le département de résidence ;
- La présence d'une couverture maladie universelle complémentaire (CMU-C) ;
- La date de décès (mois et année);
- Les dates de consultations des professionnels de santé (médecins généralistes ou spécialistes, infirmiers, etc...) et le mode d'exercice (secteur libéral ou privé) ;
- La nature des prestations effectuées par le professionnel de santé ;
- La date et la nature des actes médicaux (utilisation du code classification commune des actes médicaux (CCAM)) effectués en établissement privé ou en secteur libéral ;
- La date et la nature des actes biologiques effectués en secteur libéral (utilisation du code nomenclature des actes de biologie médicale (NABM)) ;
- La date de délivrance des médicaments et les quantités délivrées (utilisation du code club inter-pharmaceutique (CIP) et/ou de la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC)) ;
- L'affiliation à l'organisme de liquidation (Régime général, section locale mutualiste, mutuelle des salariés agricoles....).

Les données médicales anonymisées proviennent de deux sources d'informations.

- Le registre des affections de longue durée (ALD), c'est-à-dire. les 30 maladies chroniques donnant lieu à une exonération du ticket modérateur du bénéficiaire, sont enregistrées et accessibles dans le DCIR. Après validation et accord par le médecin conseil de l'assurance maladie chaque maladie est codée en utilisant la classification internationale de maladies version 10 (CIM-10) et est renseignée dans le SNIIRAM.
- Ces données médicales sont complétées depuis 2005 par les données d'hospitalisation du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Ces dernières, collectées par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH), sont chaînées par identifiant, séjour et année à celle du DCIR.

Les données du PMSI comportent les informations médicales associées à un séjour hospitalier:

- motif d'hospitalisation (codé en CIM-10), appelé aussi diagnostic principal (DP),

- diagnostics reliés (DR) à l'hospitalisation ayant pour rôle de compléter le DP lorsqu'il est susceptible de ne pas suffire seul,
- diagnostics associés significatifs (DAS) à l'hospitalisation: affections, symptômes ou tout autre motif de recours aux soins associés au DP (exemple: autres affections, complication de la morbidité principale ou du traitement de cette morbidité),
- actes médicaux et biologiques (codés en CCAM et NABM),
- données de groupes homogènes de malades (GHM) et de séjour (GHS). Le GHM est un ensemble homogène de séjours hospitaliers en terme de contenu médical (diagnostic principal, actes réalisés, comorbidités, diagnostic associé) et d'informations administratives (sexe, âge, durée de séjour). Le GHS est le pendant tarifaire du GHM. A chaque GHM correspondent plusieurs GHS, compte tenu des niveaux de sévérité des prises en charge.

Il est à noter que les données DCIR sont mises à jour tous les mois (transmission des organismes), tandis que les informations d'hospitalisation provenant de l'Atih (PMSI) sont générées annuellement et disponibles uniquement à partir du mois d'août de l'année suivante (118).

Pour des raisons de confidentialité ces données ne sont conservées que pendant une période de trois ans.

1.2. Identification des cas de MICI dans le SNIIRAM

Plusieurs sources d'informations peuvent être utilisées pour identifier les cas de MICI dans le SNIIRAM :

- Les données d'affiliation au fichier des Affections de Longue Durée (ALD) (code correspondant aux MICI : code ALD24)
- les données du PMSI : en utilisant les codes de diagnostic de séjour (diagnostic principal, relié ou associé) de la classification CIM 10 : maladie de Crohn du grêle, colique, non précisée (K500/K501/K509), rectocolite hémorragique pancolique, rectale recto sigmoïdienne (K510/K512/K513) ou les codes des

actes traceurs choisis dans la classification communes des actes médicaux (CCAM).

- les données de remboursement des consommations de médicaments traceurs choisis

A partir de ces informations, des algorithmes diagnostics peuvent être construits afin d'identifier avec un maximum de performance les MICI dans le SNIIRAM. A ce jour, aucun algorithme de sélection de MICI à partir de données médico-administratives n'a été validé. Les critères de sélection retenus influent fortement sur la validité de la sélection des cas de MICI. Par exemple, la prise en compte uniquement des données PMSI restreindra l'étude aux patients ayant fait l'objet d'une hospitalisation durant la période sélectionnée (faible sensibilité). De même, la prise en compte uniquement des cas déclarés en ALD (faible spécificité) risque de sélectionner des cas non valides. Dans ce dernier cas l'adjonction d'actes ou de médicament traceur des MICI peut permettre d'améliorer la spécificité de la sélection.

1.3. Expositions médicamenteuses et actes médicaux dans le SNIIRAM

Seules les consommations de médicaments remboursés (ambulatoires et hospitalières) sont enregistrées dans le SNIIRAM. Les données recueillies sont leur code identifiant de présentation (code CIP7/CIP13), leur nom de spécialité, de présentation commerciale, leur date d'achat et leur nombre de boîtes. Les médicaments des MICI pris en compte sont les suivants : aminosalicylés (oraux et topiques), thiopurines, méthothrexate, corticoïdes (systémiques et topiques) et anti-TNF.

Les actes médicaux ont également été enregistrés via le PMSI selon la classification commune des actes médicaux (CCAM version 23). Les actes traceurs retenus correspondent à des actes d'endoscopie digestive ou de chirurgie intestinale.

1.4. Autres données disponibles dans le SNIIRAM

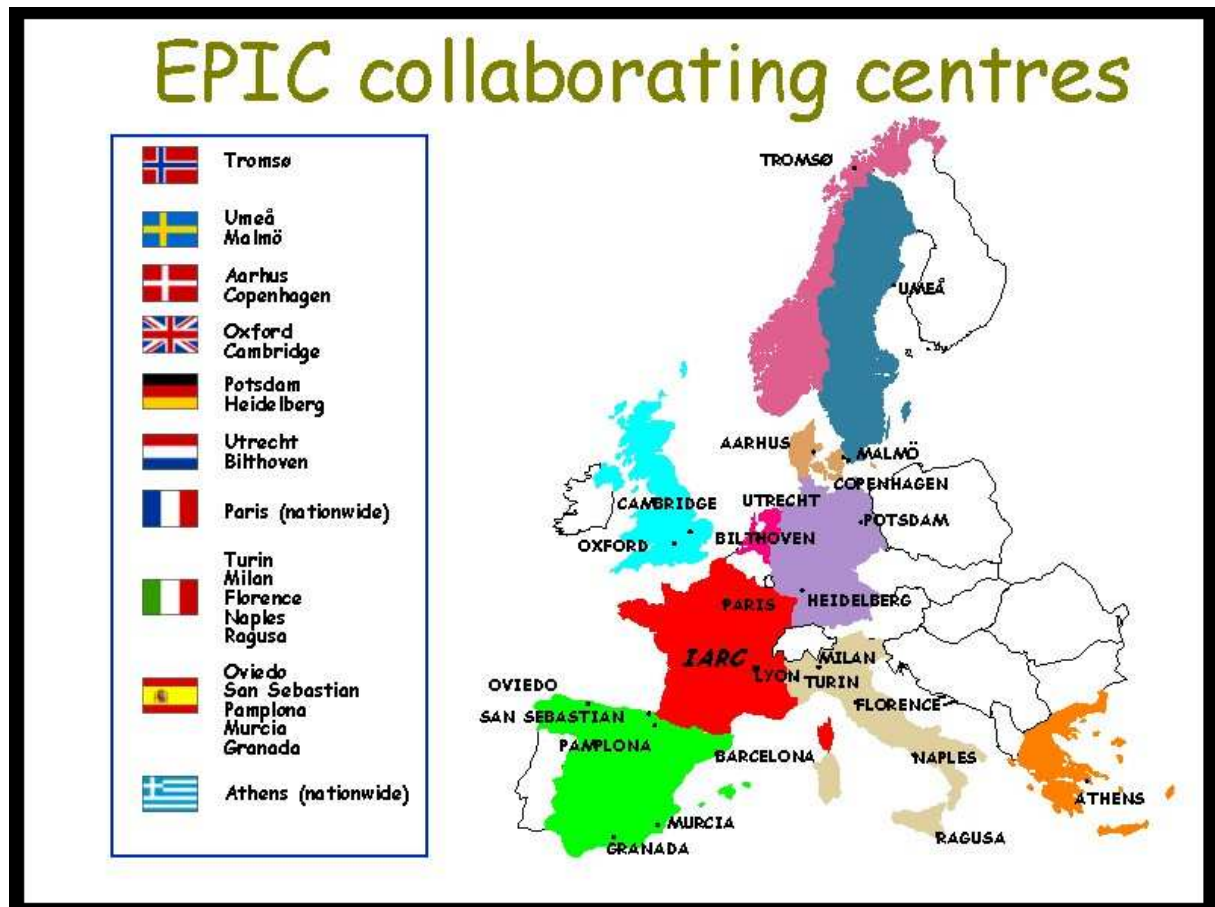
Les autres variables analysées sont l'âge à l'inclusion (continu) et le sexe. Aucune information relative à la consommation de tabac, aux antécédents familiaux de MICI, ou à d'autres informations cliniques ne sont enregistrées dans la base de donnée médico-administrative du SNIIRAM.

2. La Cohorte EPIC

2.1. Présentation de la cohorte

L'étude EPIC (European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition) est une étude de cohorte prospective multicentrique européenne qui a été mise en place afin d'étudier les relations entre l'alimentation, les facteurs d'environnement et les maladies chroniques (notamment le cancer). Cette étude, toujours en cours, inclut 519 978 participants recrutés dans 23 centres situés dans 10 pays européens (Allemagne, Danemark, Espagne, France, Grèce, Italie, Norvège, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suède). Les participants (366 521 femmes et 153 457 hommes âgés entre 35-70 ans) sont suivis prospectivement pour l'incidence de maladies et la survenue du décès. A l'inclusion, qui s'est déroulée entre 1992 et 2000 selon les centres, les expositions alimentaires, des données anthropométriques et du mode de vie ont été recueillies par des méthodologies validées (119). Chaque centre participant a obtenu le consentement écrit des volontaires inclus et l'accord des comités locaux d'éthique et de protections des personnes.

Figure 9: La cohorte EPIC



2.2. Identification des cas de MICI dans la cohorte EPIC

Afin d'étudier les MICI, une étude cas-témoins nichée dans la cohorte EPIC (EPIC-IBD) a été mise en place en Allemagne, Danemark, France, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni et Suède (dans les centres ayant mis en place une procédure de validation des cas déclarés de MICI). Cette étude regroupe 366,351 femmes et hommes volontaires inclus entre 1990 et 2008 (tableau 8).

Après l'inclusion, les participants ont été suivis jusqu'à Mai 2004 à Décembre 2010 (selon les centres). Les participants qui ont développé une MICI incidente ont été identifiés et les diagnostics validés par des médecins de chaque centre.

Des témoins ont été sélectionnés de manière randomisée (4 pour 1 cas) en les appariant sur le centre, le sexe, l'âge (± 6 mois) et la date inclusion (± 3 mois).

2.3. Expositions alimentaires recueillies

Les données alimentaires ont été recueillies à l'inclusion à l'aide de questionnaires validés spécifiques à chaque pays (120).

Dans cette vaste cohorte européenne, la comparaison des consommations alimentaires montre une grande diversité des habitudes alimentaires de chaque pays (121–123).

2.4. Autres expositions recueillies

Les autres paramètres recueillis à l'inclusion ont été inclus comme variable d'ajustement sont le tabac, l'indice de masse corporelle et le niveau d'étude.

PARTIE III. ISOTRETINOÏNE ET RISQUE DE MICI EN FRANCE

1. Introduction

Des données récentes suggèrent que l'exposition à l'isotrétinoïne pourrait être associée à l'incidence de RCH. L'isotrétinoïne ou acide-13-cis rétinoïque est un analogue synthétique de la vitamine A prescrit pour traiter l'acné sévère. Depuis son autorisation de mise sur le marché (AMM) obtenue en France en 1986, l'ANAES estime que 100 000 personnes sont exposées chaque année à ce médicament (124). Il s'agit d'un traitement de troisième ligne en cas d'acné sévère ayant résisté aux traitements topiques et aux antibiotiques oraux (cyclines ou érythromycine). La prescription de ce médicament est strictement encadrée (prescription limitée à 30 jours par ordonnance) par des recommandations de bonnes pratiques, en raison du risque tératogène. Des effets indésirables fréquents sont connus tels que des troubles psychiatriques sévères et des perturbations des tests hépatiques.

En 2012 à l'initiation de ce travail, plusieurs cas de MICI survenus après la prise d'isotrétinoïne avaient été rapportés (125,126). Deux études cas témoins (une au Canada et une aux Etats Unis) (9,127) et une étude de cohorte anglaise (128) évaluant ce risque ont déjà été publiées. Seule l'étude cas-témoins américaine a mis en évidence une association positive entre la prise d'isotrétinoïne et la survenue de RCH. Par ailleurs, l'étude de cohorte anglaise a rapporté une association entre la prise de cyclines utilisées pour traiter l'acné et le risque de MICI, suggérant que l'acné ou certains de ses traitements pourraient jouer le rôle de facteur de confusion dans la relation observée entre prise d'isotrétinoïne et risque de MICI.

Les données disponibles ne permettent donc pas de conclure sur les relations éventuelles entre prise d'isotrétinoïne et survenue de MICI. Une nouvelle étude, à grande échelle et prenant en compte les facteurs de confusion potentiels était donc nécessaire afin de confirmer ou de réfuter une association entre l'exposition à l'isotrétinoïne et la survenue de MICI. Les données de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie qui permettent de tracer la consommation de médicaments et de la relier à

des diagnostics donnant droit à une prise en charge à 100% à l'échelle de 53 millions d'assurés s'avéraient donc particulièrement pertinentes pour évaluer cette association.

Objectif principal

Evaluer en France, à partir des données anonymes du système d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM), l'association entre l'exposition à l'isotrétinoïne et l'incidence de MICI à l'échelle du régime général en 2009 et 2010.

Objectifs secondaires

Caractériser cette association éventuelle: recherche d'une relation dose-effet, décrire les caractéristiques chronologiques, et rechercher un éventuel effet de confusion avec les antibiotiques utilisés pour traiter l'acné.

2. Méthodes

2.1. Population d'analyse

Cette étude a été menée à partir des données du SNIIRAM enregistrées entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2010 à l'échelle du régime général. Elle a été approuvée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

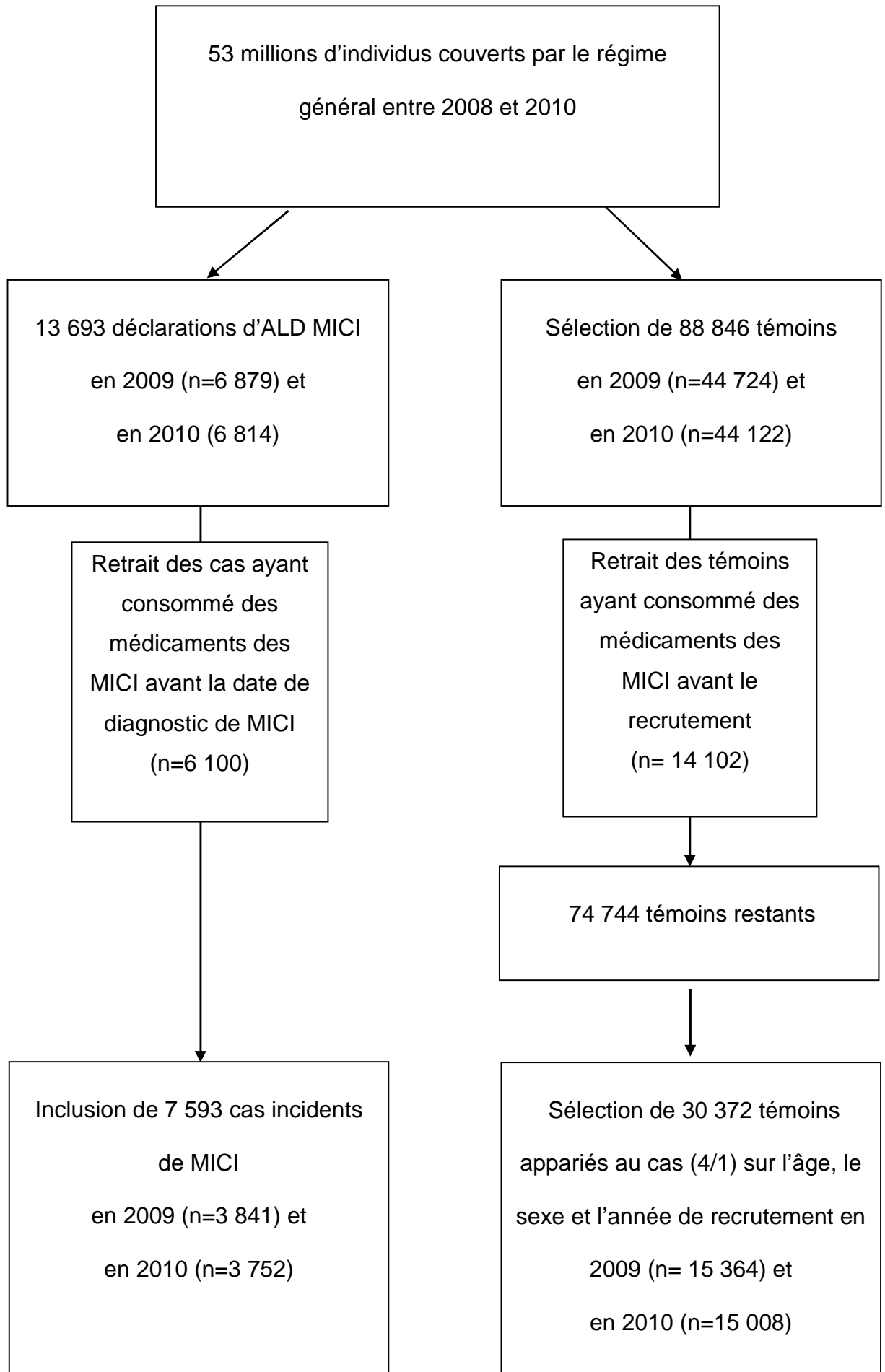
a. Analyse principale :

Les cas sont les personnes faisant l'objet d'une déclaration incidente d'ALD pour MC ou RCH entre le 31 décembre 2008 et le 31 décembre 2010, L'algorithme de sélection des cas est présenté dans la figure 10. Les codes utilisés pour identifier les MICI sont les suivants : ALD24 pour les MICI, K50 pour la MC et K51 pour la RCH (Classification Internationale des Maladies CIM-10). Les patients enregistrés à la fois avec un diagnostic de MC et de RCH ont été classés dans la catégorie colite indéterminée (CI). Le nombre de nouvelles déclarations d'ALD pour MICI s'élevait à 6 879 en 2009 et 6 814 en 2010, Dans l'analyse principale, afin de ne sélectionner que des cas incidents, les patients ayant consommé des médicaments utilisés pour les MICI (aminosalicylés,

thiopurines, méthothrexate, corticoïdes et anti-TNF) au cours de l'année précédant le diagnostic ont été exclus (n=6 100). Les témoins sont des personnes indemnes de déclaration d'ALD pour MICI entre le 31 décembre 2008 et le 31 décembre 2010 et ayant des consommations médicales enregistrées au cours de l'année précédant l'inclusion. Afin de maintenir la comparabilité des groupes, les témoins ayant consommé des médicaments des MICI au cours de l'année précédant l'inclusion (aminosalicylés, thiopurines, méthotrexate, corticoïdes et anti-TNF) ont également été exclus (n=14 102).

Dans l'analyse principale, pour chaque cas sélectionné, 4 témoins ont été appariés selon le sexe, l'année de naissance et l'année de recrutement (2009 ou 2010) (n= 30 372).

Figure 10 : Isotrétinoïne et risque de MICI : algorithme de sélection des cas et des témoins dans l'analyse principale

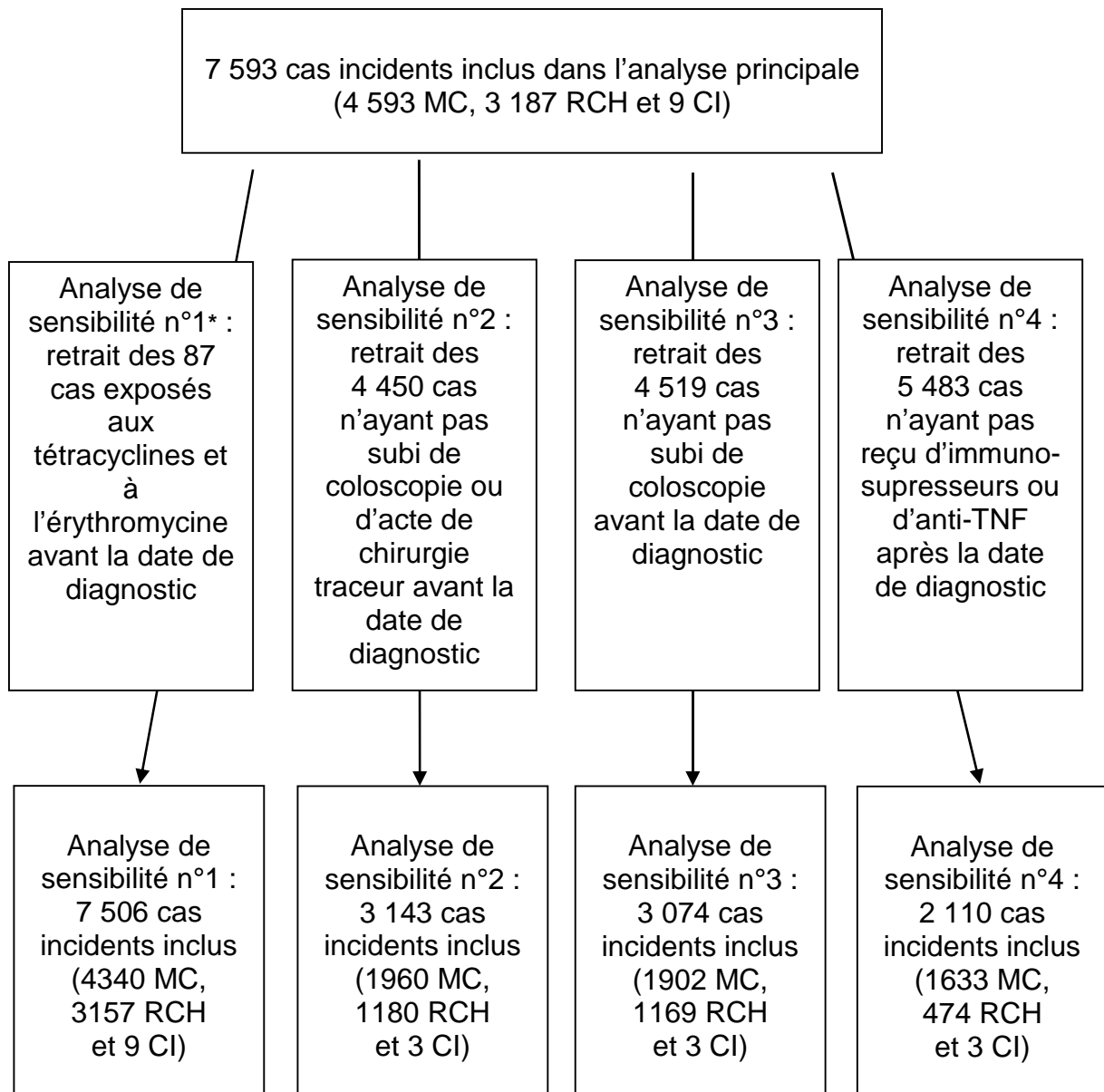


b. Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité ont été réalisées (figure 11) de la manière suivante:

- exclusion des cas et des témoins ayant consommé des cyclines ou de l'érythromycine (médicaments traceurs de l'acné) au cours de l'année précédant le recrutement (analyse 1)
- exclusion des cas n'ayant pas eu recours à un acte traceur dans les 12 mois précédant le diagnostic de MICI: coloscopie ou chirurgie digestive « traceuse » de MICI (analyse 2), coloscopie seule (analyse 3). La liste des actes de chirurgie « traceurs » de MICI est présentée en Annexe 1.
- et enfin exclusion des cas n'ayant pas consommé d'immunosuppresseurs après le diagnostic de MICI (thiopurines, méthotrexate ou anti-TNF) (analyse 4).

Figure 11: Isotrétinoïne et risque de MICI : algorithme de sélection des cas de MICI inclus dans les analyses de sensibilité



*Dans l'analyse de sensibilité n°1 : les témoins exposés aux tétracyclines et à l'érythromycine au cours de l'année précédant le diagnostic ont également été exclus.

2.2. Données recueillies

A partir des données anonymes du SNIIRAM, les consommations médicales des cas et des témoins ont été recueillies entre le 31 décembre 2008 et le 31 décembre

2010. Les consommations de médicaments remboursés (ambulatoires et hospitalières) ont été enregistrées selon leur code identifiant de présentation (code CIP7), leur nom de spécialité, de présentation commerciale, leur date d'achat et leur nombre de boîtes. Les actes médicaux ont également été enregistrés selon la classification commune des actes médicaux (CCAM version 23).

Chez les cas et les témoins, la variable d'intérêt était l'exposition à l'isotrétinoïne au cours de l'année calendaire précédant le diagnostic de MICI (ou l'année de recrutement pour les témoins). L'exposition était caractérisée par sa date de début, sa durée, sa dose totale et sa dose quotidienne. Le groupe non exposé servant de référence pour les analyses statistiques. Les variables d'ajustement testées étaient : l'âge à l'inclusion (continu), le sexe et la consommation des autres traitements de l'acné : traitements topiques (peroxyde de benzoyle, adapalène trétinoïne et dérivés), les antibiotiques systémiques (cyclines et érythromycine) et les autres traitements (pillule progestative, zinc oral).

2.3. Analyses statistiques

Les statistiques usuelles ont été utilisées pour décrire les caractéristiques de la population : médiane, écart interquartile et extrêmes pour les variables quantitatives, fréquence et pourcentage pour les variables catégorielles. La recherche d'association entre l'exposition à l'isotrétinoïne durant l'année précédant le diagnostic et l'incidence de MICI a été menée séparément pour la MC et la RCH. Dans un premier temps, des analyses non ajustées ont permis de calculer des odds ratios (OR) bruts ainsi que leurs intervalles de confiance à 95%. Ensuite nous avons réalisé une régression logistique conditionnelle en prenant en ajustant sur l'âge (en continu) et le sexe. Un ajustement supplémentaire sur les autres traitements de l'acné (topiques et antibiotiques) a été testé. Les analyses ont été répétées chez les individus de moins de 40 ans. D'autres analyses stratifiées sur la dose totale, la dose quotidienne, la durée de l'exposition ainsi que le délai entre le début de l'exposition et le diagnostic de la maladie ont été menées. Pour ces analyses, la valeur médiane des doses et de la durée de l'ensemble des expositions a été utilisée pour composer les strates. Un délai de 6 mois a été choisi a priori entre le début de l'exposition et le diagnostic de la

maladie. Des analyses de sensibilité ont été menées : dans un premier temps en excluant les cas et les témoins exposés au tétracyclines et à l'érythromycine au cours de l'année précédant le recrutement, ensuite en incluant uniquement les cas ayant subi au cours de l'année du diagnostic une endoscopie digestive, ou un acte de chirurgie digestive ou ceux ayant consommé des immunosuppresseurs au cours de l'année du diagnostic. Le seuil de 5% a été considéré comme statistiquement significatif. Ces analyses ont été menées avec le logiciel SAS® version 9.2 (SAS Institute, USA).

3. Résultats

3.1. Description de la population d'étude

Les caractéristiques de la population sont présentées dans le tableau 1. Au total, 7 593 cas incidents de MICI ont été inclus: 4 397 MC, 3 187 RCH et 9 CI. L'âge médian des cas au diagnostic de MICI est de 35 ans (écart interquartile =24-51, extrêmes : 0 - 97) : 31 ans pour la MC et 40 ans et la RCH. Les femmes représentent 53% des cas de MICI (58% des MC et 48 % des RCH). Nous avons sélectionné 30 372 témoins appariés aux cas sur l'âge et le sexe (4 témoins pour un cas).

Au cours de l'année précédant le diagnostic de MICI, 302 cas (3,9%) ont consommé des traitements de l'acné : 174 (2,3%) des topiques seuls, 86 (1,1%) des topiques associés à des antibiotiques, 16 (0,2%) des topiques associés à d'autres traitements (zinc ou une pilule progestative) et 26 (0,3%) de l'isotrétinoïne. L'exposition à l'isotrétinoïne est observée chez 11 malades atteints de MC (0,2%) et 15 malades atteints de RCH (0,5%). Au cours de l'année précédant l'inclusion, 1 170 (3,8%) témoins ont été exposés aux traitements de l'acné : 572 (1,9%) aux topiques seuls, 344 (1,1%) aux topiques associés aux antibiotiques, 109 (0,4%) aux topiques associés à d'autres traitements et 175 (0,6%) à l'isotrétinoïne. Les caractéristiques des individus exposés à l'isotrétinoïne sont présentées dans le tableau 2. Il n'y avait pas de différence significative entre les cas et les témoins exposés à l'isotrétinoïne en ce qui concerne l'âge, le sexe, la durée ou de la dose du traitement par isotrétinoïne. Le délai médian entre le début de l'exposition et le diagnostic de la maladie était de 432 jours

pour la MC (écart interquartile : 269– 486, extrêmes : 8 – 537) et de 437 jours pour la RCH (écart interquartile : 208– 553, extrêmes : 41 – 621).

Tableau 1 : Isotrétinoïne et risque de MICI : caractéristiques de la population

	MICI * (n=7 593)	Témoins « MICI » (n=30 372)	RCH (n=3 187)	Témoins « RCH » (n=12 748)	MC (n= 4 397)	Témoins « MC » (n=17 588)
Age médian en années (écart interquartile)	35 (24-51)	35 (24-51)	40 (28-55)	40 (28-55)	31 (22-47)	31 (22-47)
Nombre de femmes n (%)	4 057 (53)	16 228 (53)	1 525 (48)	6 100 (48)	2 528 (58)	10 112 (58)
Nombre de sujets exposés aux traitements de l'acné n (%)	302 (3,9)	1 170 (3,8)	126 (3,9)	402 (3,1)	176 (4,0)	763 (4,3)
Topiques	174 (2,3)	579 (1,9)	74 (2,3)	215 (1,7)	100 (2,3)	361 (2,1)
Antibiotiques	86 (1,1)	361 (1,2)	29 (1,0)	109 (0,8)	57 (1,3)	251 (1,4)
Isotrétinoïne	26 (0,3)	140 (0,4)	15 (0,5)	44 (0,3)	11 (0,2)	96 (0,5)
Autres	16 (0,2)	90 (0,3)	8 (0,2)	34 (0,3)	8 (0,2)	55 (0,3)

Les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) incluent la maladie de Crohn (MC), la rectocolite hémorragique (RCH) et les colites indéterminées (CI) (n=9). Aucun patient atteint de CI n'a été exposé aux traitements de l'acné.

Tableau 2 : Isotrétinoïne et risque de MICI : caractéristiques des patients exposés à l'isotrétinoïne

Caractéristiques de l'exposition à l'isotrétinoïne	RCH (n= 15)	MC (n= 11)	Témoins (n=140)
Age médian en années (écart inter-quartile)	25 (19-37)	22 (19-29)	23 (18-27)
Nombre de femmes n (%)	6 (40)	4 (36)	71 (51)
Durée médiane en jours (écart inter-quartile)	120 (30-180)	120 (30-180)	90 (60-150)
Dose totale médiane en mg (écart inter-quartile)	4 500 (1 200-7 800)	3 600 (750-6 000)	3 525 (1 500-5 400)
Dose quotidienne médiane en mg (écart inter-quartile)	27 (20-38)	29 (12-40)	30 (26-40)
Délai médian entre le début de la prise et le diagnostic de la maladie en jours (écart inter-quartile)	437 (208-553)	432 (269-486)	.

Les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) incluent la maladie de Crohn (MC), la rectocolite hémorragique (RCH) et les colites indéterminées (CI) (n=9). Aucun patient atteint de CI n'a été exposé aux traitements de l'acné.

3.2. Exposition à l'isotrétinoïne et risque de MICI

Les résultats de l'analyse principale sont présentés dans le tableau 3. L'exposition à l'isotrétinoïne est associée au risque de MICI en général et spécifiquement de MC mais à une diminution du risque de RCH. La différence de risque observée entre la MC et la RCH était statistiquement significative ($p=0,004$). L'association entre prise d'isotrétinoïne et risque de MICI ne différait pas selon le sexe (p d'interaction $>0,10$; résultats non tabulés)

Tableau 3 : Isotrétinoïne et risque de MICI : odds ratios de maladie de RCH et de MC selon l'exposition à l'isotrétinoïne

	Témoins (n=30 372)	MICI * (n=7 593)	RCH (n= 3 187)	MC (n= 4 397)
Nombre d'exposés	140 (0,4)	26 (0,3)	15 (0,5)	11 (0,3)
Odds-Ratio** (IC95%)	Ref.	0,74 (0,49-1,13)	1,36 (0,76 -2,45)	0,45 (0,24-0,83)

* Dans le groupe Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont inclus les cas de maladie de Crohn (MC), de rectocolite hémorragique (RCH) et de colite indétectée (CI).

** Régression logistique conditionnelle (témoins appariés aux cas sur l'âge, le sexe et l'année de recrutement) ajustée sur l'âge et le sexe.

L'ajustement sur les autres traitements de l'acné, traitements topiques et antibiotiques ne modifient pas les résultats (non présenté).

Des analyses complémentaires stratifiées sur la dose quotidienne, la dose totale et la durée de l'exposition à l'isotrétinoïne ont été menées (Tableau 4). Les odds ratio ne diffèrent pas selon la dose totale cumulée, la dose quotidienne ou la durée de traitement par isotrétinoïne.

Tableau 4 : Isotrétinoïne et risque de MICI : odds ratios de maladie de RCH et de MC selon la dose, et la durée de l'exposition à l'isotrétinoïne

Odds ratio** (IC95%)	MICI * (n=7 593)	RCH (n= 3 187)	MC (n= 4 397)
Dose quotidienne			
≤ 30 mg	0,82 (0,47-1,43)	1,80 (0,82-3,95)	0,45 (0,19-1,04)
> 30 mg	0,66 (0,35-1,24)	1,00 (0,41-2,45)	0,46 (0,18-1,17)
P d'homogénéité	0,61	0,33	0,95
Dose totale			
≤ 3 600 mg	0,60 (0,31-1,16)	1,20 (0,48-2,99)	0,34 (0,12-0,94)
>3 600 mg	0,87 (0,51-1,50)	1,50 (0,70-3,23)	0,56 (0,25-1,25)
P d'homogénéité	0,38	0,71	0,44
Durée totale			
≤ 90 jours	0,54 (0,28-1,05)	0,95 (0,36-2,53)	0,38 (0,15-0,92)
> 90 jours	0,97 (0,56-1,67)	1,74 (0,83-3,65)	0,55 (0,23-1,30)
p d'homogénéité	0,18	0,34	0,54

* Dans le groupe Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont inclus les cas de maladie de Crohn (MC), de rectocolite hémorragique (RCH) et de colite indétérminée (CI).

** Régression logistique conditionnelle (témoins appariés aux cas sur l'âge, le sexe et l'année de recrutement) ajustée sur l'âge et le sexe.

3.3. Analyses de sensibilité

Les analyses de sensibilité ont été réalisées en restreignant les analyses (1) aux sujets de moins de 40 ans (tableau 5) ; (2) aux cas ayant eu un « acte traceur de MICI » : endoscopie digestive ou une chirurgie intestinale (cf. Codes CIM-10 sélectionnés dans l'annexe 1) au cours de l'année précédant la déclaration d'ALD pour MICI (tableau 6) ; (3) aux sujets non exposés aux antibiotiques pour traiter l'acné (tétracyclines ou érythromycine) dans l'année précédant l'étude (tableau 7). Dans

toutes ces analyses comme dans l'analyse principale : l'exposition à l'isotrétinoïne est associée à une diminution du risque de MC mais pas de RCH.

Tableau 5: Isotrétinoïne et risque de MICI : Odds ratios de RCH et de MC selon l'exposition à l'isotrétinoïne dans le sous-groupe d'individus de moins de 40 ans

	MICI * (n= 4 402)	RCH (n=1 568)	MC (n=2 829)
Nombre d'exposés (%)	21 (0,5)	12 (0,8)	9 (0,3)
Odds ratio ajusté** (IC95%)	0,64 (0,40-1,02)	1,23 (0,64-2,35)	0,39 (0,20-0,78)

* Dans le groupe Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont inclus les cas de maladie de Crohn (MC), de rectocolite hémorragique (RCH) et de colite indeterminée (CI).

** Régression logistique conditionnelle (témoins appariés aux cas sur l'âge, le sexe et l'année de recrutement) ajustée sur l'âge et le sexe.

Tableau 6: Isotrétinoïne et risque de MICI : odds ratios de maladie de RCH et de MC selon l'exposition à l'isotrétinoïne dans le sous-groupe de cas ayant un « acte traceur de MICI »

	MICI * (n=3 143)	RCH (n=1 180)	MC (n=4 329)
Nombre d'exposés (%)	10 (0,3)	6 (0,5)	4 (0,2)
Odds ratio ajusté** (IC95%)	0,65 (0,33-1,28)	1,14 (0,46-2,83)	0,39 (0,14-1,11)

* Dans le groupe Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont inclus les cas de maladie de Crohn (MC), de rectocolite hémorragique (RCH) et de colite indeterminée (CI).

** Régression logistique conditionnelle (témoins appariés aux cas sur l'âge, le sexe et l'année de recrutement) ajustée sur l'âge et le sexe.

Tableau 7: Isotrétinoïne et risque de MICI : odds ratios de maladie de RCH et de MC selon l'exposition à l'isotrétinoïne dans le sous-groupe de patients non exposés aux antibiotiques utilisés pour traiter l'acnée

	MICI * (n=7 481)	RCH (n=3 143)	MC (n=4 329)
Nombre d'exposés (%)	26 (0,3)	15 (0,5)	11 (0,2)
Odds ratio ajusté** (IC95%)	0,80 (0,52-1,22)	1,40 (0,77-2,54)	0,50 (0,26-0,94)

* Dans le groupe Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont inclus les cas de maladie de Crohn (MC), de rectocolite hémorragique (RCH) et de colite indeterminée (CI).

** Régression logistique conditionnelle (témoins appariés aux cas sur l'âge, le sexe et l'année de recrutement) ajustée sur l'âge et le sexe.

4. Discussion

4.1. Données épidémiologiques

Cette étude cas-témoins nationale a mis en évidence une association inverse entre l'exposition à l'isotrétinoïne et le diagnostic de MC mais aucune association avec celui de RCH. La prise en compte des autres traitements de l'acné, notamment les antibiotiques ne modifie pas les résultats, pas plus que la durée et la dose d'isotrétinoïne ou le sexe. Les analyses de sensibilité effectuées chez les malades ayant eu un acte ou un médicament traceur (coloscopie, intervention de chirurgie digestive) confirment ces résultats.

L'étude cas-témoins menée aux Etats-Unis par Crockett et al. (9) a décrit une association positive statistiquement significative entre l'exposition à l'isotrétinoïne et la survenue de RCH mais pas de MC. Entre 2000 et 2005, elle a recueilli 8 189 cas incidents de MICI (4 228 RCH et 3 664 MC) dont 20 étaient exposés à l'isotrétinoïne dans l'année précédant le diagnostic. Les odds ratios étaient de 4,36 (IC95% : 1,97-9,66) pour la RCH et de 0,68 (IC95% : 0,28-1,68) pour la MC. De plus, il y avait une

association entre la dose d'isotrétinoïne et le risque de RCH. Cependant la faible incidence de MICI observée dans cette étude (voisine de 2/100 000 habitants/an) par rapport aux chiffres observés aux Etats-Unis (15/100 000), suggère que le recueil des cas de MICI n'était pas exhaustif avec la possibilité d'un biais de sélection. Trois des quatre autres études publiées (127,129,130) n'ont pas observé d'association entre l'exposition à l'isotrétinoïne et la survenue de RCH ou de MC. Une étude de cohorte anglaise de patients atteints d'acné a analysé l'association éventuelle entre les traitements de l'acné et le risque de MICI. La prise de cyclines étaient associées à un risque de MC mais pas celle d'isotrétinoïne (128). Toutefois, cette étude avait une puissance faible pour une éventuelle association entre la prise d'isotrétinoïne et le risque des MICI (seuls 376 des 94 487 patients inclus étaient exposés à l'isotrétinoïne). Un possible effet confondant des cyclines dans la relation entre l'isotrétinoïne et les MICI n'a pas été exploré dans l'étude de Crockett suscitée (9). Néanmoins dans la présente étude nous avons pris en compte un éventuel effet confondant de la prescription de cyclines ou de l'acné en elle-même (en considérant l'exposition aux traitements topiques de l'acnée comme proxy) et cela ne modifiait pas nos résultats. Un autre élément important est le délai entre l'exposition et l'incidence de la maladie. Ainsi dans l'étude de Bernstein et al. (127), ce délai variait entre 88 et 2 239 jours. L'inclusion d'expositions très anciennes pourrait être responsable d'une dilution d'une potentielle association entre l'exposition à l'isotrétinoïne et le risque de MICI. C'est pourquoi, comme dans les autres études publiées (9,129,130), nous avons considéré une période de recueil d'un an avant l'incidence de la MICI. Nous avons également testé la prise en compte d'un délai plus court (<6 mois) entre l'exposition et l'incidence de la maladie et cela ne modifiait pas les résultats (Annexe B). Ainsi, notre travail se distingue de celui de Crockett par une puissance statistique plus importante et la prise en compte de facteurs de confusion (autres traitements de l'acné). Enfin, nous avons trouvé une hétérogénéité entre l'absence d'association entre l'isotrétinoïne et la RCH et une association inverse avec la MC. Cette hétérogénéité était stable dans toutes les analyses complémentaires. Bien qu'un facteur de confusion résiduel, puisse participer à cette hétérogénéité, on ne peut pas exclure un éventuel effet différentiel de l'isotrétinoïne sur la MC et la RCH.

4.2. Hypothèses mécanistiques

Plusieurs travaux expérimentaux ont étudié les effets de la vitamine A et de son principal métabolite naturel, l'acide (trans)rétinoïque sur la réponse immunitaire au niveau de l'intestin (131). L'acide (trans)rétinoïque sécrété par les cellules dendritiques intestinales joue un rôle clef dans la régulation de l'immunité adaptative en contrôlant la différenciation en lymphocytes T effecteurs (TH1/Th2/TH17) ou régulateurs (T reg exprimant Foxp3+) (132). L'acide (trans)rétinoïque inhibe la différenciation Th1 et Th17 (activée dans la MC) et favorise la différenciation Th2 ainsi que Foxp3-Treg. Cependant ces effets sont complexes et sont modulés par des cytokines co-stimulatrices comme le TGF- β et l'interleukine 5 (133).

La sécrétion d'acide (trans)rétinoïque par les cellules dendritiques intestinales stimule la sécrétion d'Immunoglobulines A par les lymphocytes B activés ainsi que l'expression d'intégrines $\alpha 4\beta 7$ et CCR9 de domiciliation intestinale à la surface des lymphocytes T et B (134). En outre l'acide (trans)rétinoïque inhibe le chimiotactisme des macrophages, la production de radicaux libres par les neutrophiles (135,136) et l'autophagie (137).

Peu de données sont disponibles sur les effets immunitaires de l'isotrétinoïne (l'acide 13 cis-rétinoïque) (138). Les données pharmacologiques révèlent que l'isotrétinoïne a une faible affinité pour les récepteurs de l'acide (trans)rétinoïque et ne modifie pas les concentrations sériques circulantes d'acide (trans)rétinoïque et de ses dérivés (139–141). Dans les cellules sébacées, les métabolites de l'isotrétinoïne semblent être fortement isomérisés en dérivés trans-rétinoïques pouvant ainsi activer les voies de signalisation de la vitamine A (142). Cependant, aucun effet de l'isotrétinoïne sur les cellules immunitaires n'a été identifié en dehors de la peau.

En résumé, les métabolites naturels de la vitamine A inhibent la réponse lymphocytaire Th1 et Th17 impliquées dans la MC. Cependant, on ne sait rien de l'effet de l'isotrétinoïne sur l'immunité intestinale.

4.3. Points forts et limites

Points forts :

Le SNIIRAM permet d'obtenir des informations sur plus de 53 millions d'habitants répartis sur l'ensemble du territoire national. Les données complémentaires notamment sur la prise d'autres traitements ou les examens complémentaires sont recueillies prospectivement, ce qui permet d'éviter les biais de mémoire inhérents aux études rétrospectives (118).

La reproductibilité de nos résultats dans les sous-groupes de MICI ayant bénéficié d'une coloscopie ou d'un acte de chirurgie digestive « traceur » renforce nos résultats.

Limites :

Le cadre législatif strict encadre les explorations épidémiologiques éventuelles au sein du SNIIRAM. En premier lieu, l'anonymisation des données rend impossible une validation de l'information recueillie en les confrontant aux documents médicaux individuels. Cependant, la construction d'un algorithme logique de sélection des cas incidents de MICI (figure 1) a pour but de s'affranchir du biais de sélection des cas inhérent aux bases de données administratives. Nous avons pu vérifier la validité de notre procédure de sélection des cas en confrontant les caractéristiques des cas de MICI sélectionnés dans notre étude avec les données déjà publiées en France. Le taux d'incidence, le sexe ratio et l'âge au diagnostic sont comparables à ceux observés dans le registre EPIMAD (5) (Annexe B). De plus, les consommations de thiopurines (24%), de méthotrexate (2%) et d'anti-TNF (7%) sont comparables aux données de la cohorte CESAME (103) (Annexe C).

Comme dans l'étude de Crockett, l'absence d'information dans le SNIIRAM concernant les expositions à des facteurs d'environnement (tel le tabac, l'alimentation) pouvant jouer un rôle de confusion est une limite de ce travail. Cependant si le tabac est un facteur associé au MICI, il est peu probable qu'il puisse jouer un rôle de majeur de facteur de confusion dans la relation entre isotrétinoïne et MICI puisqu'il n'y a aucune association identifiée entre le tabac et le risque d'acné. (143–145). Dans ce travail, le faible nombre de cas de MICI ayant été exposés à l'isotrétinoïne au cours de l'année précédant le diagnostic à l'échelle de la France entière, ne permet pas de tirer des conclusions définitives quant à l'absence de risque de RCH ou une diminution du

risque de MC associé à la prise d'isotrétinoïne. Cependant cette étude démontre que le risque attribuable de MICI serait très faible et donc avec un impact extrêmement limité de cette exposition au niveau de la population générale.

4.4. Conclusions

Cette étude montre que très peu de malades atteints de MICI ont reçu de l'isotrétinoïne dans l'année précédant le diagnostic. Elle ne met pas en évidence d'association entre la prise d'isotrétinoïne et le risque de RCH. En revanche, elle suggère une association inverse avec la survenue de MC. Au vu de ces résultats et des données expérimentales déjà publiées, il pourrait être intéressant de tester les effets des dérivés de l'acide rétinoïque dans un modèle animal d'inflammation intestinale du type de la maladie de Crohn.

PARTIE IV. PROFILS ALIMENTAIRES ET RISQUE DE MICI DANS LA COHORTE EPIC

1. Introduction

Depuis plusieurs années, l'alimentation est suspectée d'être un facteur important impliqué dans la physiopathologie des MICI. Des modèles expérimentaux ont montré que l'alimentation contribue à l'inflammation intestinale en modulant la présentation antigénique, la perméabilité intestinale et la composition du microbiote intestinal (69,146,147). De nombreuses études épidémiologiques ont cherché une association entre la composition de l'alimentation et la survenue de MICI. La plupart des études publiées sont rétrospectives et donc soumises à un biais de mémoire et de causalité inverse. Ce n'est que récemment que quelques études prospectives ont abordé les relations entre alimentation et risque de MICI. En ce qui concerne le risque de RCH, des associations ont été décrites avec des apports importants en acide linoléique (148), en protéines animales (66) et des apports faibles en acide docosahexaénoïque (DHA) (149). En ce qui concerne la MC, des associations ont été rapportées avec un régime riche en protéines animales (66) et des apports faibles en fibres et en fruits (150) et en DHA(151). Au sein de la cohorte EPIC, (152) il n'a pas été observé d'association entre les apports en glucides (totaux, en mono ou disaccharides), ou en fibres et l'incidence de la RCH ou de la MC. Toutes ces études ont exploré l'association entre un aliment et/ou nutriment et la survenue de MICI. Cependant, l'alimentation est d'une grande complexité et l'effet spécifique d'un composé peut être modifié par d'autres composés présents dans l'alimentation. L'effet de l'alimentation peut être abordé dans sa globalité, en tenant compte des corrélations entre les différents groupes d'aliments ingérés grâce à l'étude des profils alimentaires (153). Deux types de profils peuvent être déterminés, *a priori* en étudiant l'adhésion plus ou moins grande à des profils associés à un moindre de risque de maladie (par exemple profil méditerranéen, profil prudent etc...), ou *a posteriori* en utilisant les données disponibles pour établir des types d'habitudes alimentaires parmi les sujets de l'étude et rechercher l'association de ces profils avec la maladie. La première approche, *a priori* a l'avantage d'être utilisable dans un grand nombre de pays, et

d'aider à définir des conseils alimentaires assez universels. Elle peut cependant ne pas être adaptée à certains types d'alimentation (par exemple profil méditerranéen dans les pays nordiques), et avoir une signification concrète très différente d'un pays à l'autre (par exemple la médiane de consommation de laitages ou de fruits varie considérablement du nord au sud de l'Europe). Les profils *a posteriori* peuvent être définis par plusieurs techniques statistiques. L'analyse en composante principale est une des techniques permettant d'établir un score à partir de l'alimentation d'une cohorte entière, ou de non-cas en cas d'étude cas-témoins nichée ou non, chaque sujet ayant un score plus ou moins élevé d'appartenance à plusieurs profils différents. Cette approche a permis par exemple d'identifier l'effet bénéfique d'un régime dit « méditerranéen ou prudent » dans de nombreuses pathologies chroniques, en particulier dans les cancers, tandis que l'inverse était observé pour un profil occidental (154–157). Comme présenté dans l'introduction générale (section I.1.1 page 35), l'incidence des MICI est plus faible en Europe du Sud qu'en l'Europe du Nord. C'est pourquoi, nous avons voulu explorer au sein de la cohorte européenne EPIC, si une éventuelle association entre le régime méditerranéen défini *a priori* et l'incidence de MICI pouvait contribuer à cette hétérogénéité de répartition géographique. Ensuite, dans une approche exploratoire, nous avons cherché à identifier des profils alimentaires caractéristiques de la population témoin étudiée (méthode dite *a posteriori* et leur éventuelle association avec l'incidence des MICI.

2. Méthodes

2.1. Population d'analyse

Comme présenté plus haut, une étude-cas-témoins nichée dans la cohorte EPIC (EPIC-IBD) a été réalisée dans les centres EPIC ayant mis en place une procédure de validation des cas déclarés de MICI : en Allemagne, Danemark, France, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni et Suède. Cette étude regroupe 366,351 femmes et hommes volontaires inclus entre 1990 et 2008 (tableau 8). Les participants sont des volontaires issus de la population générale sauf en France (femmes couvertes par la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN)); à Utrecht (femmes issues d'un

programme de dépistage du cancer du sein) et à Oxford (où la moitié de la cohorte étaient des végétariens ou végétaliens). Après l'inclusion, les participants ont été suivis jusqu'à Mai 2004 à Décembre 2010 (selon les centres). Les participants qui ont développé une MICI incidente ont été identifiés par plusieurs méthodes (selon les centres) : auto-déclaration dans les questionnaires de suivi, données des registres nationaux ou hospitaliers de MICI, données des registres d'anatomopathologie ou registres d'assurance. Tous les cas de MICI ont été validés par des médecins de chaque centre en analysant les rapports médicaux, endoscopiques, radiologiques et histologiques. Les participants avec une MICI prévalente à l'inclusion ainsi que ceux avec une colite indéterminée ou avec une colite microscopique ont été exclus des analyses.

En utilisant une méthode d'échantillonnage d'incidence, des témoins ont été sélectionnés de manière randomisée (4 témoins pour 1 cas) en les appariant sur le centre, le sexe, l'âge (± 6 mois) et la date inclusion (± 3 mois). Les témoins devaient être vivants à la date d'incidence de la MICI du cas apparié (méthode d'incidence appariée) afin assurer la même durée de suivi entre cas et témoins appariés.

Tableau 8 : Profils alimentaires et risque de MICI : caractéristiques de l'étude cas-témoins nichée dans la cohorte EPIC

Pays et Centre	Effectif	Description de la cohorte	Cas incidents de MC (n)	Cas incidents de RCH (n)
<u>Royaume Uni</u>				
Norfolk	25 639	Cohorte issue de la population générale : hommes et femmes âgés de 45 à 74 ans recrutés entre 1993 et 1997. Identification des cas jusqu'à juin 2004 à l'aide d'auto-questionnaires, registres hospitaliers et rapports d'anatomopathologie	12	31
Oxford	50070	Cohorte issue de membres de sociétés de végétariens et d'abonnés à des magazines de diététique (78% de femmes), âgés de 20 à 80 ans recrutés entre 1994 et 1999. Identification des cas jusqu'à mai 2004 à l'aide d'auto-questionnaires.	5	23
<u>Allemagne</u>				
Heidelberg	25 540	Cohorte issue de la population générale : hommes de 45 à 65 ans et femmes de 35 à 65 ans, recrutés entre 1994 et 1999. Identification des cas jusqu'à juin	11	6

		2003 à l'aide d'auto-questionnaires		
Potsdam	27 548	Cohorte issue de la population générale : hommes et femmes de 35 à 65 ans recrutés entre 1994 et 1998. Identification des cas jusqu'à avril 2007 à l'aide d'auto-questionnaires.	5	17
<hr/> <u>Italie</u>				
Florence	13 583	Cohorte issue de la population générale : hommes et femmes de 34 à 64 ans recrutés entre 1993 et 1998. Identification des cas jusqu'à mai 2004 à l'aide d'un registre régional de MICI.	4	9
<hr/> <u>Suède</u>				
Umeå	25 732	Cohorte issue de la population générale : hommes et femmes de 30 à 60 ans, recrutés entre 1992 et 1996. Identification des cas jusqu'à février 2007 à l'aide d'un registre régional de MICI.	9	20
Malmö	28 098	Cohorte issue de la population générale : hommes et femmes de 45 à 69 ans, recrutés entre 1991 et 1996. Identification des cas jusqu'à octobre 2003 à l'aide d'un registre régional de MICI.	11	26
<hr/> <u>Danemark</u>				

Partie IV : Profils alimentaires et risque de MICI dans la cohorte EPIC

Aarhus et Copen- hague	57 053	Cohorte issue de la population générale : hommes et femmes de 50 à 64 ans recrutés entre 1993 et 1997. Identification des cas jusqu'à juillet 2007 à l'aide d'un registre national de MICI.	16	48
<u>France</u>				
A l'échelle de la France métropolitaine en entier	72 996	Cohorte de femmes de 40 à 65 ans, adhérentes d'une mutuelle d'assurance de l'éducation nationale (MGEN), recrutées entre 1990 et 1993. Identification des cas jusqu'à avril 2008 à l'aide d'auto-questionnaires.	25	33
<u>Pays Bas</u>				
Amsterdam Doetinchem Maastricht et Utrecht	40 092	Cohorte d'hommes et femmes de 20 à 70 ans, recrutés entre 1993 et 1997 à partir de la population générale à Amsterdam, Doetinchem et Maastricht et à partir d'un programme de dépistage du cancer du sein à Utrecht. Identification des cas jusqu'à décembre 2009 à l'aide d'un registre régional de MICI	16	43
Total	36 6351		117	256

2.2. Expositions alimentaires

Les données alimentaires ont été recueillies à l'inclusion à l'aide de questionnaires validés propres à chaque pays (120). Ces questionnaires de fréquence de consommation alimentaire ont évalué les apports moyens (fréquence et quantité de prise) de plus de 200 types d'aliments et catégories d'aliments sur les 12 derniers mois. Ils ont permis de calculer pour chaque item les apports journaliers moyens en grammes par jour. Une étude de calibration a été menée auprès d'un échantillon de 36 994 participants (8% de la totalité de la cohorte EPIC) en comparant les questionnaires de fréquence de consommation alimentaire à des rappels alimentaires des 24 heures (158). Son objectif était de corriger d'éventuelles erreurs de mesure liées à des particularités propre à chaque pays et donc d'éviter des biais de mesure liés au caractère multicentrique de la cohorte EPIC. (159).

Dans cette vaste cohorte européenne, les consommations (160,161) des participants sont caractérisées par d'importantes variations selon les habitudes alimentaires de chaque pays (121–123,162).

Le score méditerranéen

L'adhésion au score du régime méditerranéen a été évaluée en utilisant une version du score méditerranéen adaptée déjà publiée dans des travaux de la cohorte EPIC (160,161). Le score prend en compte neuf aliments ou groupe d'aliments dont sept sont positivement associées avec le score : légumes, fruits, légumineuses, produits céréaliers, poissons et produits de la mer, ratio d'acides gras mono-insaturés sur saturés et une consommation modérée d'alcool. La viande et les produits laitiers sont les deux éléments négativement associés au score. Les ingestas de ces groupes d'aliments ont été catégorisés par rapport à la médiane de la consommation des témoins par pays et par sexe (au-dessus/en dessous de la médiane). Pour le calcul du score méditerranéen, les apports des groupes d'aliments ont été codés en 0 (inférieur à la médiane) ou 1 (supérieur à la médiane) en fonction de leur valeur médiane mesurée chez les témoins par pays et par sexe. Ce codage est inversé pour les deux groupes d'aliments associés négativement avec le score. Pour l'alcool, une consommation modérée (codée 1) est définie chez la femme pour une dose éthanol

comprise entre 5 et 25 g d'éthanol par jour et chez l'homme entre 10 et 50 g par jour. Toute consommation en dehors de ces valeurs est codée 0.

Au final le score méditerranéen adapté varie entre 0 (adhésion minimale) et 9 (adhésion maximale).

Les profils alimentaires *a posteriori*

Des profils alimentaires *a posteriori* ont été générés à partir des consommations rapportées par les témoins à l'inclusion. Ces profils *a posteriori* ont été obtenus par analyse en composante principale à partir de 25 groupes d'aliments adaptés de ceux décrits par Slimani et al (163) en subdivisant les graisses en groupes mutuellement exclusifs : huiles de friture, huiles végétales, margarine, beurre et autres graisses d'origine animale. Un vecteur propre négatif (respectivement positif) signifie que le groupe d'aliments est négativement (respectivement positivement) corrélé au facteur étudié. Les facteurs ont subi une transformation par rotation orthogonale à l'aide de la procédure "Varimax" dans le logiciel SAS. Pour chaque individu, le score du facteur de chaque profil a été calculé en additionnant la consommation de chaque groupe d'aliment considéré en le pondérant par son vecteur propre. Le choix du nombre de facteurs retenus dans les analyses a été réalisé par la méthode graphique. Les noms des facteurs ont été attribués selon les groupes d'aliments ayant des coefficients vectoriels au-dessus de 0,2 ou en dessous de -0,2, ce qui correspond à une signification statistique voisine de 0,05.

2.3. Autres expositions

Les autres paramètres recueillis à l'inclusion ont été inclus comme variable d'ajustement.

a. Le tabac

La consommation de tabac a été auto-déclarée par les participants : actuelle, passée ou nulle.

b. Les données anthropométriques et le niveau d'étude.

L'indice de masse corporelle (en kg/m²) a été calculé à partir de la taille et du poids mesuré à l'inclusion pour chaque participant (sauf en France et Oxford où les données étaient auto-déclarées).

Le niveau d'étude auto-déclaré a été catégorisé en 5 classes (primaire, secondaire, bac, bac+1 à 4, bac +5).

2.4. Analyses statistiques

Les caractéristiques à l'inclusion ont été comparées entre les cas et les témoins en utilisant le test de χ^2 de Pearson pour les variables catégorielles et le test de Wilcoxon pour les variables continues. Les apports alimentaires (groupes d'aliments et profils alimentaires) ont été classés en quintiles par pays et par sexe. Les associations entre quintiles de score méditerranéen ou de profils alimentaires *a posteriori* et l'incidence de RCH et de MC ont été estimées par des ratios de taux incidence (Incidence Rate Ratio IRR) avec leur intervalle de confiance à 95% en utilisant une régression logistique conditionnelle (sur l'âge, le sexe et le pays). Les analyses ont inclus des modèles non ajustés, puis ajustés sur la consommation de tabac (jamais, ancienne, active), l'indice de masse corporelle (en continu) et l'apport énergétique total (en continu). Afin de ne pas méconnaître des associations spécifiques selon le type de MICI, toutes les analyses ont été menées séparément pour la RCH et la MC.

Pour explorer, une éventuelle causalité inverse due à des diagnostics tardifs de MICI, nous avons réalisé des analyses de sensibilité en excluant les cas de MICI diagnostiqués moins de 2 ans après le recueil des données alimentaires. Pour étudier des tendances linéaires entre les quintiles des profils alimentaires, nous avons construit des variables semi-quantitatives en considérant la valeur médiane de chaque catégorie de la variable étudiée. Des interactions entre les profils alimentaires et les autres covariables ont été recherchées en incluant un terme d'interaction formé par le produit du profil alimentaire étudié et de la variable en question. L'hétérogénéité des effets selon les pays, le sexe et l'indice de masse corporelle a été évaluée par la

statistique du X^2 . Pour toutes les covariables, en cas de valeurs manquantes chez moins de 5% des participants, celles-ci ont été imputées à la valeur modale ou la médiane chez les témoins par pays et le sexe. Tous les tests statistiques sont bilatéraux avec une significativité statistique minimale de 0,05. Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS, version 9.3, software (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina).

3. Résultats

3.1. Description de la population d'étude

Les caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion sont présentées dans le tableau 9 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** Au total 256 participants ont développé une RCH incidente (âge médian au diagnostic 51,5 ans, 61% de femmes) et 117 une MC incidente (âge médian au diagnostic 50,3 ans, 73% de femmes) (tableau 9). Le délai médian entre l'inclusion dans la cohorte et le diagnostic était de 3.8 années pour la RCH et de 4.6 années pour la MC. Comparativement aux témoins, les participants développant une RCH étaient plus souvent des ex-fumeurs. ($p=0,01$) et ceux développant une MC des fumeurs actifs ($p=0,04$). La grande variation de l'incidence de MICI observée entre les centres reflète les caractéristiques différentes des populations sources. Par exemple, au Royaume Uni l'incidence des MICI est plus faible à Oxford qui a inclus des individus sensibilisés aux problématiques de santé principalement des végétariens, qu'à Norfolk qui a recruté des individus à partir de la population générale.

Tableau 9: Profils alimentaires et risque de MICI : caractéristiques de la population

	Cas de RCH n=256	Témoins de RCH n=1 022	Cas de MC n=117	Témoins de MC n=468
Nombre de femmes	156	623	86	344
N (%)	(61)	(61)	(73)	(72)
Age median à l'inclusion années (extrêmes)	51,5 (22,0-76,9)	51,6 (22,0-77,2)	50,3 (22,9-75,8)	50,1 (22,7-76,2)
Age médian au diagnostic de MICI années (extrêmes)	56,7 (24,5-8,0,8)	-	55,8 (27,0-78,7)	-
Délai médian au diagnostic de MICI années (extrêmes)	3,8 (0,1-15,6)		4,6 (0,1-14,2)	
Statut tabagique % (jamais/ex/actif)	31,6/39,5/28,9	46,2/29,0/24,8	38,5/25,6/35,9	46,1/29,1/24,8
Indice de Masse corporelle en kg/m ² , moyenne (déviati on standard)	24,7 (4,0)	24,7 (4,1)	23,9 (3,9)	24,1 (3,9)
Apport énergétique total en Kcal/jour, moyenne (deviation standard)	2 083 (635)	2 033 (646)	2 078 (612)	2 051 (597)

Abbréviations: MC: Maladie de Crohn, RCH: Rectocolite hémorragique

3.2. Description des profils alimentaires *a posteriori*

A partir des résultats de la matrice de corrélation, nous avons identifié séparément 3 profils distincts chez les témoins de RCH et ceux de MC. Le pourcentage de variance totale expliquée par ces profils est de 26.8% (11,2%, 8.5%, et 7,1% pour les premiers, deuxièmes et troisièmes profils respectivement) chez les témoins de RCH et de 29,0% (13.3%, 8.1%, et 7.6% respectivement) chez les témoins de MC. Les valeurs propres des profils *a posteriori* sont présentées dans le tableau 10.

Chez les témoins de RCH, le profil 1 est caractérisé par des apports élevés en produits sucrés et sodas et des apports faibles en légumes, poissons et produits de la mer non transformés. Le profil 1 est donc appelé “Produits sucrés et sodas”. Le profil 2 est caractérisé par des apports élevés de produits sucrés et sodas mais également de légumes, légumineuses et fruits et a donc été nommé “Produits sucrés sodas, légumes, légumineuses et fruits”. Le profil 3 est caractérisé par des apports élevés d’œufs, de produits de la mer (transformés ou non), de café, d’alcool et de pomme de terre.

Chez les témoins de la MC, le profil 1 est caractérisé par des apports élevés de légumes. Le profil 2 est caractérisé par des apports élevés de produits sucrés et sodas. Enfin, le profil 3 est caractérisé par des apports élevés d’alcool, de matières grasses d’origine animale, de produits de la mer (transformés ou non), de pomme de terre et de café.

Tableau 10 : Profils alimentaires et risque de MICI: Valeurs propres des profils a posteriori

Groupe d'aliments	Témoins RCH			Témoins MC		
	Profil 1	Profil 2	Profil 3	Profil 1	Profil 2	Profil 3
	Produits sucrés et sodas	Produits sucrés, sodas, légumes, légumineuses et fruits	Oeufs, produits de la mer, pomme de terre, café et alcool	Légumes	Produits sucrés et sodas	Graisse animale, produits de la mer, pomme de terre et alcool
Produits sucrés/confiseries	0,31	0,27	0,01	0,01	0,37	-0,12
Sodas	0,31	0,27	0,01	0,01	0,37	-0,12
Légumes	-0,18	0,24	0,09	0,26	0,11	0,03
Legumineuses	-0,06	0,23	-0,03	0,19	0,12	0,02
Fruits	-0,09	0,20	-0,02	0,19	0,07	0,01
Pomme de terre	0,11	-0,03	0,22	-0,14	0,12	0,22
Produits de la mer « frais »	-0,20	0,10	0,28	0,14	0,06	0,25
Produits de la mer transformés	0,02	-0,05	0,26	-0,11	0,06	0,20
Oeufs	-0,12	0,03	0,31	0,09	0,01	0,18

Viande rouge ou transformée	0,07	-0,07	-0,01	-0,15	-0,06	-0,01
Viande blanche	-0,16	0,03	0,04	0,16	-0,03	0,02
Produits laitiers	-0,01	0,02	0,14	0,03	0,18	0,07
Huile de friture	0,15	0,01	-0,06	-0,08	0,05	-0,13
Autres huiles végétales	-0,15	0,08	-0,04	0,13	-0,06	0,07
Beurre	0,01	0,03	-0,02	-0,03	-0,12	-0,04
Autres graisses animales	-0,02	0,01	0,16	0,03	0,01	0,25
Margarine	0,13	-0,03	0,17	-0,14	0,14	0,14
Sauces	-0,01	0,25	0,06	0,15	0,18	0,01
Céréales	-0,01	0,14	0,10	0,03	0,08	0,19
Noix et graines	-0,07	0,01	-0,03	-0,01	-0,03	0,09
Jus de fruits et légumes	0,01	0,06	-0,04	-0,03	-0,06	-0,12
Gateaux et biscuits	0,01	0,09	-0,01	-0,03	-0,01	0,01
Café	0,02	-0,11	0,25	-0,11	0,01	0,20
Thé	0,02	0,12	-0,09	0,06	0,08	-0,14
Alcool**	-0,03	-0,08	0,23	-0,05	-0,02	0,29

Abbreviations: MC: Maladie de Crohn RCH: Rectocolite hémorragique.

*Profils alimentaires générés séparément par analyse en composante principale basée sur les consommations alimentaires individuelles des témoins de RCH (n=1060) et de MC (n=484) declares à l'inclusion.

3.3. Score méditerranéen et risque de MICI

Aucune association n'a été observée entre les quintiles du score méditerranéen et la RCH (p de tendance= 0,41) ou la MC (p de tendance=0,67) (tableau 11). Du fait de la définition discutée de la consommation d'alcool modérée dans le score méditerranéen (164) , dans des analyses complémentaires nous avons construit un score méditerranéen limité à 8 groupes alimentaires (en n'incluant pas l'alcool dans le score) mais en ajustant sur la consommation totale d'alcool et les résultats n'étaient pas modifiés.(non tabulé).

Tableau 11 : Profils alimentaires et risque de MICI: Association entre le score méditerranéen et la RCH et la MC

Score méditerranéen (0-9)	Cas, N (%)	IRR brut* (IC 95%)	IRR ajusté** (IC 95%)	
RCH	0-2	74 (29)	1,00	1,00
	3	50 (19)	1,20 (0,78-1,83)	1,19 (0,77-1,82)
	4	59 (23)	1,45 (0,95-2,22)	1,45 (0,94-2,23)
	5-6	48 (19)	1,22 (0,81-1,85)	1,19 (0,78-1,81)
	7-9	25 (10)	0,83 (0,50-1,36)	0,79 (0,48-1,32)
			P _{tendance} =0,54	P _{tendance} =0,41
MC	0-2	46 (39)	1,00	1,00
	3	21 (18)	0,86 (0,47-1,57)	0,95 (0,51-1,74)
	4	23 (20)	1,19 (0,67-2,10)	1,26 (0,70-2,25)
	5-6	13 (11)	0,63 (0,32-,1,27)	0,61 (0,30-,1,24)
	7-9	14 (12)	0,88 (0,46-1,71)	0,90 (0,45-1,77)
			P _{tendance} =0,62	P _{tendance} =0,67

Abbréviations: IC:intervalle de confiance, IRR: Ratio de taux d'incidence, MC: maladie de Crohn's disease, RCH: rectocolite hémorragique.

* Apparié sur l'âge, le sexe, le centre et la date d'inclusion

** Apparié sur l'âge, le sexe, le centre et la date d'inclusion et ajusté sur l'apport énergétique total (kcal/jour), indice de masse corporelle (kg/m²), et le statut tabagique (jamais/ex- /actif).

3.4. Profils alimentaires *a posteriori* et risque de RCH

Le ratio ajusté d'incidence de RCH pour le cinquième quintile du profil 1 "produits sucrés et sodas" comparé au premier quintile était de 1,31 (IC95%: 0,85, 2,02; p de tendance = 0,05).(tableau 12). En considérant uniquement les cas diagnostiqués 2 ans ou plus après l'inclusion, le ratio d'incidence ajusté pour le cinquième versus premier quintile était de 1,68 (IC 95% : 1,00, 2,82; p de tendance = 0,02). Les autres profils n'étaient pas associés à l'incidence de RCH.

Tableau 12 : Profils alimentaires et risque de MICI: Association entre profils alimentaires *a posteriori* et RCH

RCH (n=256)		Cas N (%)	IRR brut * (IC95% CI)	IRR ajusté** (IC95%)	RCH ≥ 2 ans*** (n=196) N (%)	IRR ajusté** (95% CI)
Profil Produits sucrés et sodas	Quintile 1	53 (21)	Ref.	Ref.	33 (17)	Ref.
	Quintile 2	38 (15)	0,72 (0,45-1,15)	0,75 (0,47-1,15)	32 (16)	1,00 (0,58-1,73)
	Quintile 3	45 (17)	0,86 (0,54-1,36)	0,87 (0,55-1,36)	39 (20)	1,10 (0,65-1,85)
	Quintile 4	53 (21)	1,09 (0,69-1,72)	1,06 (0,67-1,66)	40 (20)	1,24 (0,72-2,12)
	Quintile 5	67 (26)	1,35 (0,88-2,08)	1,31 (0,85-2,02)	52 (27)	1,68 (1,00-2,84)
			$P_{\text{tendance}}=0,05$	$P_{\text{tendance}}=0,05$	$P_{\text{tendance}}=0,02$	
Profil Produits sucrés, sodas, légumes, légumi-neuses	Quintile 1	43 (17)	Ref,	Ref,	34 (17)	Ref,
	Quintile 2	45 (18)	1,11 (0,69-1,78)	1,07 (0,67-1,72)	36 (18)	1,13 (0,66-1,93)
	Quintile 3	60 (23)	1,43 (0,91-2,24)	1,36 (0,87-2,13)	46 (24)	1,33 (0,80-2,22)
	Quintile 4	55 (21)	1,32 (0,83-2,08)	1,32 (0,83-2,12)	44 (23)	1,46 (0,86-2,48)
	Quintile 5	53 (21)	1,19 (0,74-1,92)	1,27 (0,77-2,10)	36 (18)	1,17 (0,65-2,09)
			$P_{\text{tendance}}=0,37$	$P_{\text{tendance}}=0,38$	$P_{\text{tendance}}=0,66$	
Profil Oeuf, produits de la mer, pomme de terre, café et alcool	Quintile 1	48(18)	Ref,	Ref,	35(18)	Ref,
	Quintile 2	53(21)	1,12 (0,72-1,73)	1,07 (0,68-,1,68)	44(22)	1,20 (0,71-2,00)
	Quintile 3	53(21)	1,09 (0,69-1,71)	1,00 (0,62-1,60)	39(20)	0,92 (0,53-1,59)
	Quintile 4	52(20)	1,11 (0,71-1,74)	0,93 (0,57-1,51)	43(22)	0,95 (0,54-1,67)
	Quintile 5	52(20)	1,04 (0,65-1,65)	0,83 (0,49-1,42)	35(18)	0,77 (0,41-1,44)
			$P_{\text{tendance}}=0,87$	$P_{\text{tendance}}=0,37$	$P_{\text{tendance}}=0,62$	

* Apparié sur l'âge, le sexe, le centre et la date d'inclusion

** Apparié sur l'âge, le sexe, le centre et la date d'inclusion et ajusté sur l'apport énergétique total (kcal/jour), indice de masse (kg/m^2)

*** Analyse de sensibilité en restreignant aux cas diagnostiqués 2 ans ou plus après le recueil des données alimentaires.

3.5. Profils alimentaires a posteriori et risque de MC

Aucun profil alimentaire n'était associé à l'incidence de MC (tableau 13) que ce soit dans la population totale ou en restreignant l'analyse aux cas diagnostiqués 2 ans et plus après le recueil des données alimentaires.

Tableau 13: Profils alimentaires et risque de MICI: association entre profils alimentaires a posteriori et incidence de MC

MC (n=117)		Cas N (%)	IRR brut * (IC95% CI)	IRR ajusté** (IC95%)	MC ≥ 2 ans*** (n=82) N (%)	IRR ajusté** (95% CI)
Profil Légumes	Quintile 1	31 (26)	Ref.	Ref.	19 (22)	Ref.
	Quintile 2	23 (19)	0,71 (0,39-1,31)	0,74 (0,40-1,36)	18 (21)	1,11 (0,54-2,29)
	Quintile 3	20 (17)	0,63 (0,33-1,19)	0,73 (0,39-1,37)	14 (16)	0,93 (0,43-2,03)
	Quintile 4	22 (19)	0,66 (0,36-1,23)	0,75 (0,40-1,38)	19 (22)	1,24 (0,60-2,55)
	Quintile 5	22 (19)	0,61 (0,32-1,18)	0,74 (0,39-1,43)	17 (19)	1,03 (0,48-2,20)
			P _{tendance} =0,24	P _{tendance} =0,46		P _{tendance} =0,91
Profil Produits sucrés et sodas,	Quintile 1	15 (13)	Ref.	Ref.	9 (10)	Ref.
	Quintile 2	35 (30)	2,30 (1,17-4,54)	1,90 (0,97-3,72)	26 (30)	2,62 (1,13-6,10)
	Quintile 3	15 (13)	1,14 (0,52-2,50)	0,93 (0,42-2,04)	10 (12)	0,99 (0,37-2,70)
	Quintile 4	28 (24)	1,99 (0,96-4,10)	1,58 (0,76-3,30)	22 (25)	1,97 (0,80-4,85)
	Quintile 5	24 (20)	1,66 (0,80-1,60)	1,20 (0,56-2,56)	20 (23)	1,48 (0,60-3,61)
			P _{tendance} =0,42	P _{tendance} =0,98		P _{tendance} =0,93
Profil Graisse animale, produits de la mer, pomme de terre et alcool	Quintile 1	23 (20)	Ref.	Ref.	15 (17)	Ref.
	Quintile 2	25 (21)	1,03 (0,53-2,00)	1,00 (0,52-1,94)	18 (21)	1,20 (0,54-2,65)
	Quintile 3	25 (21)	1,19 (0,61-2,32)	0,94 (0,48-1,85)	20 (23)	1,08 (0,49-2,39)
	Quintile 4	20 (17)	0,81 (0,41-1,59)	0,72 (0,36-1,43)	16 (18)	0,97 (0,44-2,15)
	Quintile 5	24 (21)	1,00 (0,50-1,99)	0,65 (0,30-1,39)	18 (21)	0,71 (0,29-1,73)
			P _{tendance} =0,83	P _{tendance} =0,76		P _{tendance} =0,32

* Apparié sur l'âge, le sexe, le centre et la date d'inclusion

** Apparié sur l'âge, le sexe, le centre et la date d'inclusion et ajusté sur l'apport énergétique total (kcal/jour), indice de masse (kg/m²)

*** Analyse de sensibilité en restreignant aux cas diagnostiqués 2 ans ou plus après le recueil des données alimentaires.

3.6. Analyses complémentaires

Considérant d'une part l'association positive entre le profil 1 riche en produits sucrés et sodas et l'incidence de la RCH et d'autre part l'absence d'association entre le profil 2 riche en produits sucrés, sodas et légumes et l'incidence de RCH nous avons mené des analyses complémentaires stratifiées sur la consommation de légumes dans le sous-groupe de cas diagnostiqués au delà de 2 ans. Ainsi l'association observée entre profil riche en produits sucrés et sodas et incidence de RCH était restreinte aux individus ayant une faible consommation de légumes (en dessous de la médiane IRR = 11,70; IC 95 % 3,65-37,51 par rapport à 0,58; 95 % CI 0,29-1,16 chez ceux qui ont des apports élevés; p hétérogénéité $< 0,0001$) (non tabulé). Cette association semble liée à la forte consommation de sodas plutôt qu'à celle des produits sucrés et des confiseries (dernier vs. premier quintile respectivement 2,44 (1,63-3,65) et 0,61 (0,33-1,12) (non tabulé).

Aucune interaction dans l'association entre le profil alimentaire riche en produits sucrés et sodas et incidence de RCH n'a été identifiée en fonction du sexe, de l'indice de masse corporelle, ni le pays (Europe du Nord vs du Sud). (Non tabulé).

4. Discussion

Dans cette étude européenne prospective, nous avons étudié pour la première fois l'effet de l'alimentation évaluée de manière globale et le risque de RCH et de MC. Un profil alimentaire riche "en produits sucrés et sodas" était associé à l'incidence de RCH dans le sous-groupe diagnostiqué au delà de 2 ans. Aucun profil alimentaire n'était associé au risque de MC. Le régime méditerranéen n'était ni associé à la RCH ni à la MC.

4.1. Profils alimentaires et risque de RCH

Les études épidémiologiques précédentes ont rapporté des résultats discordants en ce qui concerne l'association entre les sucres et la RCH. En effet, quatre publications (165–168) sur huit (169–172) ont rapporté une association positive entre apports

élevés de mono ou disaccharides et la RCH mais la plupart de ces études sont rétrospectives et donc sujettes aux biais de mémoire et de causalité inverse. L'étude prospective récente au sein de l'EPIC-IBD Group n'a observé aucune association entre les sucres, les fibres et la RCH (152). Dans notre travail sur les profils alimentaires, nous avons voulu explorer l'effet de l'alimentation dans son ensemble en prenant en compte les relations complexes entre les groupes d'aliments et l'incidence de MICI. Une étude antérieure chez des enfants atteints de MC suggère qu'un profil d'alimentation "occidental" pourrait être associé à un risque de MC alors qu'un profil prudent serait inversement associé à la MC (173). Cependant, la nature rétrospective de cette étude en limite le niveau de preuve.

Dans notre étude, un régime riche en produits sucrés et sodas est associé à la RCH avec une relation dose effet uniquement en cas de consommation faible de légumes. Cela suggère que c'est le déséquilibre entre d'une part un apport élevé de sucres et sodas et d'autre part des apports faibles de légumes qui est associé à l'incidence de RCH. On peut émettre l'hypothèse que les légumes neutralisent l'effet néfaste des sodas au cours de la RCH. Dans notre étude contrairement à la RCH, aucun profil alimentaire n'est associé à l'incidence de maladie de Crohn. On peut émettre l'hypothèse que certains composants alimentaires jouent un rôle différent dans la physiopathologie de la RCH et de la MC tout comme l'effet différentiel observé avec le tabac. Contrairement aux résultats des études précédentes qui rapportent une association inverse entre la consommation de fruits, de légumes et le risque de MC, nous n'avons identifié aucune association de ces groupes d'aliments et la MC. Toutefois, il est important de souligner que du fait du faible nombre de cas de MC (n=117 vs 256 RCH), nous avons peut être manqué de puissance pour détecter de telles associations.

Les sodas sont caractérisés par de grandes quantités de sirop de maïs (c'est à dire sirop de glucose-fructose) ainsi que d'additifs. Il est intéressant de noter que la consommation de fructose et d'additifs (provenant principalement des sodas) a fortement augmenté dans le monde entier dans les dernières décennies (174,175) en Amérique de Nord, Europe et plus récemment en Asie (176,177). Une consommation élevée de produits sucrés et de sodas avec des apports insuffisants en légumes sont une des caractéristiques du régime occidental. La diffusion du régime occidental dans

le monde entier peut être mise en perspective avec l'évolution de la distribution géographique et temporelle de la RCH à l'échelle mondiale (17,21,178). L'incidence de la RCH est en constante augmentation dans le monde entier au cours de trois dernières décennies avec une récente stabilisation aux USA et en Europe (179) en comparaison avec sa forte augmentation en Asie dans les dernières années (26,180).

4.2. Hypothèses mécanistiques

In vivo, le fructose a montré un effet d'augmentation de la perméabilité intestinale (181) stimulant la production de radicaux libres et induisant des processus pro-inflammatoires (182–184). Des modifications de la composition du microbiote ont été décrites avec des apports riches en sucres. Les additifs peuvent modifier la composition et la fonction du microbiote intestinal, favorisant l'intolérance au glucose. (185). Un régime riche en graisses et en sucres est responsable de modifications de la composition du microbiote et de la perméabilité intestinale induisant une inflammation de bas grade et des désordres métaboliques chez la souris (186). Les bactéries lactiques et les gamma-Protéobactéries sont les souches principalement impliquées dans le métabolisme des sucres alcool (187). La fermentation du sorbitol et du mannitol sont favorisées par *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., mais aussi *Lactobacillus* spp. and *Streptococcus* spp (188). D'un autre côté, les interactions entre les fibres alimentaires et le microbiote semblent jouer un rôle important dans le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale (189). Les fibres alimentaires largement fournies par les légumes, les fruits et les légumineuses entraînent une production d'acides gras à chaînes courtes (SCFAs) et particulièrement de butyrate par la fermentation bactérienne colique. Les acides gras à chaîne courte renforcent l'intégrité de la barrière intestinale (190,191) et pourraient également réguler quantitativement et qualitativement le pool de lymphocytes T régulateurs qui ont un effet protecteur dans la colite expérimentale chez la souris (192,193). En outre, un régime riche en fruits et légumes, est associé à une plus grande diversité du microbiote intestinal. Il est intéressant de noter que les patients atteints de RCH ont une dysbiose caractérisée par une perte de la diversité bactérienne du microbiote et en particulier baisse des proportions de (194) *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium*

prausnitzii, toutes deux bactéries productrices de butyrate-du phylum des *Firmicutes* (190,195). L'association positive dans notre étude entre un régime riche en sodas et produits sucrés et faible en légumes et l'incidence de RCH pourrait être médiée par des modifications du microbiote et une augmentation de la perméabilité intestinale. D'autres études in vivo, sont nécessaires afin d'explorer les interactions entre les apports de sucres, de sodas et de légumes et leurs effets sur le microbiote et la fonction de barrière intestinale.

4.3. Points forts et limites

Point Forts:

Cette étude est la première à étudier prospectivement l'approche des profils alimentaires pour explorer le rôle de l'alimentation dans l'incidence des MICI. Cette approche largement répandue en épidémiologie nutritionnelle est utile pour prendre en compte des corrélations entre différents aliments ou groupes d'aliments qui peuvent avoir un effet confondant sur d'éventuelles associations. Cela peut être particulièrement intéressant pour explorer si l'alimentation dans toute sa complexité et ses interactions contribue au gradient Nord-Sud d'incidence des MICI en Europe (19). En outre, le recueil prospectif des données alimentaires et des autres expositions limite le risque de biais de mémoire. Ensuite, les questionnaires nutritionnels ont été validés (120,159,196) et permettent d'explorer une grande diversité de régimes à travers différents pays européens (163). Egalement, la méthodologie de cohorte limite les biais de sélection. En outre, nous avons pu prendre en compte des facteurs confondants importants tels le tabac, et le pays d'origine (19) et également le niveau éducatif (utilisé comme un proxy du statut socioéconomique). Aussi, la confirmation des diagnostics de MICI par un médecin permet de limiter les biais de classement. Enfin, l'association positive dans l'analyse restreinte aux cas de RCH diagnostiqués 2 ans et plus après le recueil des données alimentaires n'est pas en faveur d'un effet de causalité inverse.

Limites

Les données alimentaires n'étaient recueillies qu'une fois à l'inclusion ce qui peut introduire des erreurs de mesure si l'alimentation change au cours du temps. Ces

erreurs de mesure auraient tendance à sous-estimer les associations en diluant les effets et diminuant ainsi la sensibilité pour détecter des associations faibles. Cependant, des études avec des mesures longitudinales répétées des données alimentaire suggèrent que les changements des apports alimentaires sont très faibles chez l'adulte (197). L'identification de profils alimentaires par analyse factorielle implique des décisions subjectives telles la définition des groupes alimentaires considérés dans l'analyse, le nombre de facteurs retenus et le nom attribué à ces facteurs (198). Les principales limites sont la définition subjective des groupes d'aliments et le nom donné aux profils identifiés (153,199). Néanmoins, dans la plupart des maladies chroniques, plusieurs études ont rapporté une stabilité dans le temps de ces profils alimentaires a posteriori obtenus par analyse factorielle (200) ainsi que leur reproductibilité parmi la population européenne (201,202). Un point essentiel est que les profils alimentaires dérivent des apports alimentaires des participants inclus dans la cohorte EPIC (individus volontaires parmi lesquels 65% sont des femmes d'âge moyen) et qu'ils pourraient ne pas être représentatifs de la population européenne dans son ensemble. Ces résultats doivent être confirmés dans d'autres populations avant de prétendre à une généralisation. L'âge médian à l'inclusion dans cette cohorte est proche de 50 ans, nous avons donc étudié principalement les MICI à début tardif. Dans cette classe d'âge, l'incidence de la RCH est plus élevée que celle de la MC (17) comme observé dans notre étude. La plus grande prudence est donc nécessaire pour extrapoler nos résultats aux MICI dans la population générale dont le pic d'incidence est situé entre 15 et 35 ans. En outre le faible nombre de cas a pu limiter la puissance statistique pour identifier d'autres profils alimentaires avec des associations plus modestes en particulier dans la MC. Enfin comme le nombre de témoins est limité, ils ont été sélectionnés de manière aléatoire pour maintenir une représentativité de l'ensemble des témoins de la cohorte. In fine, comme dans toute étude observationnelle, on ne peut pas éliminer des effets confondants résiduels liés à des facteurs non pris en compte.

4.4. Conclusions

En résumé, cette étude européenne, une des plus grandes études prospectives publiées malgré un nombre limité de cas en raison de la rareté de la maladie, suggère qu'un déséquilibre entre des apports élevés de produits sucrés et de sodas et des apports faibles de légumes est associé à une augmentation du risque de RCH. Ces résultats doivent être confirmés dans d'autres populations et des données expérimentales sont nécessaires afin d'explorer l'effet d'un tel profil alimentaire sur la composition et l'activité du microbiote intestinal et d'autres mécanismes impliqués dans la physiopathologie des MICI.

PARTIE V. TRAITEMENTS DES MICI ET RISQUE DE CANCER

1. Introduction

Au cours des MICI, les traitements médicamenteux ont pour objectif l'obtention et le maintien de la rémission de la maladie. Malheureusement, leur effet est uniquement suspensif : l'arrêt de ces médicaments est associé à un risque de reprise évolutive de la maladie, plus ou moins rapidement selon le profil évolutif de la maladie (96). Parmi les traitements de fond des MICI, les anti-TNF sont les premières biothérapies à avoir démontré une efficacité supérieure aux immunosuppresseurs dans la MC et la RCH. Actuellement, l'association des anti-TNF et des immunosuppresseurs tend à s'imposer comme le standard dans les formes moyennes à sévères de MICI. Les risques des anti-TNF sont encore insuffisamment évalués. Les données proviennent d'essais randomisés conduits sur des périodes courtes (en général 6 à 12 mois) ou d'études observationnelles portant sur des effectifs insuffisants, pour évaluer le risque de cancer. Enfin, les données actuelles ne permettent pas d'estimer les risques comparés des anti-TNF en monothérapie et en association avec les thiopurines. De tels résultats, s'ils étaient disponibles, seraient de nature à influencer la stratégie thérapeutique au cours des MICI, notamment l'utilisation de ces médicaments dans les formes précoces et modérées.

L'hypothèse testée dans ce travail est qu'une étude réalisée à partir du SNIIRAM permettra de déterminer le risque de cancer chez les malades traités par anti-TNF, immunosuppresseurs et l'association des deux.

OBJECTIF PRINCIPAL

Déterminer et comparer, à partir des données exhaustives de l'assurance maladie (DCIR/PMSI), l'incidence des cancers solides, des lymphomes et des hémopathies malignes chez les patients atteints de MICI, traités :

- ni par thiopurines, ni par anti-TNF (groupe de référence, groupe 1)
- par thiopurines (groupe 2),
- par anti-TNF (groupe 3),

- par l'association des thiopurines et des anti-TNF (groupe 4)

OBJECTIFS SECONDAIRES :

□ Evaluer et comparer les fréquences de survenue des tumeurs suivantes chez les personnes atteintes de MICI appartenant à chacun des 4 groupes prédéfinis plushaut :

- cancers non liés au tabac ;
- cancers de la peau (mélanome et autres)
- tumeurs de la femme (notamment dysplasie et cancer du col de l'utérus, cancer du sein)
- cancers de l'homme (notamment prostate et testicule)
- cancers du tractus urinaire (notamment, bassinet, vessie et uretère).

□ Evaluer les risques de ces différentes tumeurs selon le traitement et la maladie (RCH ou MC).

2. Méthodes

Etude de cohorte observationnelle réalisée à partir des données du SNIIRAM, plus particulièrement des données de consommation inter-régime (DCIR) chaînées aux données issues du programme de médicalisation des systèmes d'information d'hospitalisation (PMSI).

Ce projet est réalisé en partenariat avec l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament avec l'équipe de Mahmoud Zureik et en particulier Magali Lemaitre. Antoine Racine et Franck Carbonnel participent à la mise au point du schéma expérimental, à la relecture du protocole et l'analyse critique des résultats. Magali Lemaitre est responsable de la rédaction du protocole et a la charge de l'analyse statistique. Des réunions téléphoniques régulières assurent le suivi de l'avancée des analyses.

L'étude a été conduite à partir des données du SNIIRAM sur la période 2010-2013. En effet, la CNIL n'autorise l'exploitation des bases de données du DCIR qu'avec une antériorité de trois ans, plus l'année en cours.

L'étude a porté sur les cas prévalents de MICI entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2011. Les sujets ont été suivis jusqu'au 31 décembre 2013.

2.1. Population d'analyse

Critères d'inclusion

Les patients atteints de MICI entre le 1er janvier 2009 et le 31 décembre 2011 et affiliés au régime général (y compris la section locale mutualiste) ont été étudiés. Ces patients ont été identifiés à partir des données du SNIIRAM, plus précisément à partir des sources suivantes:

- DCIR via les codes CIM-10 K50 et K51 (ALD n°24) qui ont permis d'identifier les individus suivis dans le cadre de leur ALD relative aux MICI. La date de début d'ALD doit être antérieure au 31 décembre 2011.
- PMSI via les codes de diagnostic principal (DP) K50 et K51 qui ont permis d'identifier les patients hospitalisés pour une MICI (K50 : MC, K51 : RCH), mais non notifiés en ALD n°24. Les données du PMSI étant disponibles depuis 2006, les cas prévalents ont pu être identifiés à partir des DP rapportés depuis 2006. La date de présence d'un diagnostic K50/K51 doit être inférieure au 31 décembre 2011.

Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion des participants à l'étude sont :

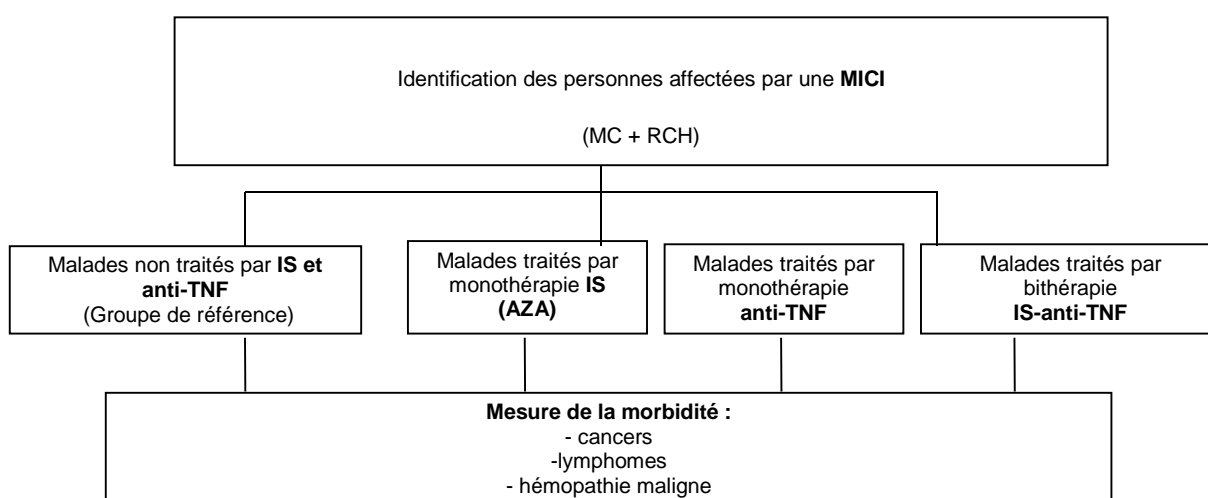
1) L'infection par le VIH car elle augmente le risque de lymphome. L'infection a été identifiée à partir :

- des données du PMSI via les codes de DP, DR, DAS relatifs à cette pathologie :
(B200 à B249, F024 et O987)
- des codes de la Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) relatifs aux traitements délivrés en ville pour cette maladie : [J05AX07, J05AX08, J05AX09, J05AX10, J05AX11, J05AE (à l'exception du code J05AE12), J05AF (à l'exception du code J05AF10), J05AG, J05AR]

- DCIR via la table médicalisée avec les codes CIM-10 B20, B21, B22, B23, B24, F024, O987

2) Un antécédent de cancer, lymphome et hémopathie maligne, identifiés à partir des données du PMSI *via* les codes de DP, DR, DAS relatifs à ces maladies. Le code spécifique antécédent de cancer (Z85) ainsi que les codes de chimiothérapie et radiothérapie, survenu entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2011 selon la date d'inclusion du sujet dans la cohorte ont été utilisés.

Figure 12 : Traitements des MICI et risque de cancer: schéma expérimental



2.2. Exposition aux traitements des MICI

Les expositions aux thiopurines (azathioprine et purinethol) et anti-TNF (IFX et ADA) et leurs durées ont été identifiées à partir des codes identifiant de présentation (code CIP) et d'unité commune de dispensation (code UCD) des données du DCIR chaînées avec celles du PMSI (Annexe G). Pour chacun des traitements, le début d'exposition est défini par la date de première délivrance du traitement. La date de fin d'exposition, a été considérée comme dans les publications antérieures de la manière suivante (112):

- dernier jour de prescription ou de délivrance pour le traitement par thiopurines,
- 60 jours après la dernière injection pour l'infliximab,
- 30 jours après la dernière délivrance d'adalimumab,

Néanmoins, afin de tenir compte plus largement de l'effet rémanent de ces traitements, la date de fin d'exposition correspondra à la date de délivrance + 12 semaines pour l'ensemble des traitements.

Le PMSI rend compte de l'administration des médicaments délivrés en milieu hospitalier tandis que le DCIR rend compte de la dispensation des médicaments en ville. L'administration du médicament étant supposée débiter lors de la délivrance, cette variable est utilisée pour définir le début d'exposition pour les médicaments délivrés en ville.

2.3. Autres variables considérées

Les bases de données du SNIIRAM regroupant les données de consommation ambulatoire *via* le DCIR et hospitalières *via* le PMSI ont permis de recueillir :

- l'âge
- le sexe
- le lieu de résidence
- la durée d'évolution de la maladie (déterminée à partir de la date de première ALD)
- les traitements prescrits, classés en quatre groupes: ni thiopurines ni anti-TNF, thiopurines, anti-TNF, thiopurines + anti-TNF
- la durée de traitement
- le score de Charlson calculé à partir des comorbidités identifiables issues du registre de données SNIIRAM (annexe H);
- les actes traceurs en termes d'interventions chirurgicales de l'intestin et du périnée, et les hospitalisations de plus de 48 heures identifiables à partir des données PMSI de 2006 à la date de début d'étude (annexe I). Ces données sont utilisées pour le calcul du score de gravité ;
- une corticothérapie supérieure à 3 mois consécutifs avant la date de début d'étude, est aussi considéré dans le score de propension les co-traitements tels que le méthotrexate
- les évènements d'intérêt ;
- la date de décès.

2.4. Critères de jugement

Les critères de jugement principaux et secondaires sont décrits dans le tableau 14. Les codes CIM-10 correspondant sont présentés en annexe (annexe J)

Tableau 14: Traitements des MICI et risque de cancer : critères de jugement principaux et secondaires

Critère de jugement
Principal
Cancers
Lymphomes
Hémopathies malignes

Critère de jugement
Secondaires
Cancers non liés au tabac
Cancers de la peau
Cancers de la « femme »
Cancers de l' « homme »
Cancers du tractus urinaire
Cancers des os et des tissus mous
Cancers du système nerveux central
Cancers de la thyroïde
Cancers autres

Ces événements postérieurs à l'inclusion sont identifiés à partir des données de DP du PMSI entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2013. Les données de DR contenant ces codes associés à un DP se rapportant à des séances de chimiothérapie seront aussi retenues pour l'étude du critère de jugement principal.

Pour les patients prévalents au 1^{er} janvier 2010, afin de tenir compte des expositions antérieures, les événements survenant entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 mars 2010 ne seront pas considérés. Par conséquent, le suivi des patients commencera le 1^{er} avril 2010.

2.5. Critères de fin de suivi

Les critères caractérisant la fin de suivi des participants à l'étude sont :

- la survenue d'un événement d'intérêt : cancer, lymphome et hémopathie maligne,
- la survenue d'un décès,
- la date de fin d'étude correspondant à la dernière date disponible avant le 31 décembre 2013 parmi : date de consultation médicale, date d'hospitalisation, date de délivrance.
-

2.6. Analyses statistiques

L'analyse est conduite à la fois sur les cas incidents et prévalents de MICI en considérant les changements de traitements (passage d'une bithérapie anti-TNF-thiopurines à une monothérapie par thiopurines ou anti-TNF et inversement). Les malades sont classés en 4 groupes (partie 2.1). Pour rappel, le groupe 1 constitue le groupe de référence et est composé des patients atteints de MICI ne recevant ni thiopurines ni anti-TNF, le groupe 2 est composé des patients traités par thiopurines en monothérapie, le groupe 3 est composé des patients traités par anti-TNF en monothérapie et le groupe 4 des patients traités par l'association de thiopurines et d'anti-TNF.

Les comparaisons sont réalisées avec les tests usuels (Chi2 pour les variables catégorielles, analyse de variance pour les moyennes) avec un risque de première espèce de 5%. Tous les tests sont bilatéraux.

Le ratio composé du numérateur des cas incidents de cancer, lymphomes ou hémopathies observés pendant le suivi et du dénominateur composé de la somme des durées de suivi de l'ensemble des sujets (patients-année) de chaque groupe permet de mesurer l'incidence des différents cancers. Une analyse résume les informations sur les estimations d'incidence des événements d'intérêt. Plus précisément, l'incidence de l'événement est donnée pour chacun des 4 groupes de patients. L'analyse statistique comparative est réalisée en utilisant les méthodes de survie, tels

que les modèles à risques proportionnels (modèle de Cox) et l'estimateur de Kaplan-Meier.

Le risque de survenue de cancer estimé dans les différents groupes de traitements sera comparé à celui de la population générale de même âge (basé sur l'étude FRANCIM) (203).

Trois analyses statistiques sont réalisées :

- i) La première analyse est développée à partir d'un modèle de Cox ajusté sur le score de propension. L'exposition aux différents traitements est considérée comme une variable dépendante du temps. Ce modèle permet d'étudier l'association entre l'exposition aux traitements en fonction des quatre groupes de sujets et la survenue d'un cancer comme défini précédemment. Le score de propension permet de modéliser un échantillon de patients traités en fonction des principaux facteurs de risques précédemment cités. Il est calculé en utilisant une régression logistique et permettra de déterminer la probabilité de recevoir un traitement pour chaque patient. Ce score, qui est calculé à partir :

- de la durée d'évolution de la maladie (déterminée à partir de la date de première ALD) ;
- des comorbidités identifiables issues du registre de données Sniiram (annexe A) :
 - chirurgie du périnée : avoir eu un acte de traitement des abcès et fistules anorectales dans l'année précédant la date index,
 - hospitalisation pour MICI : avoir été hospitalisé au moins 2 nuits avec un DP ou DR en K50 ou K51 (maladie de Crohn) dans l'année précédant la date index,
 - corticothérapie supérieure à 3 mois consécutifs avant la date de début d'étude,
 - traitements médicamenteux à l'inclusion (methotrexate, dérivés salycilé)
 - comorbidités à l'inclusion (annexe F): diabète, HTA, hyperlipidémie, cardiopathie sévère, insuffisance respiratoire sévère, antécédent d'accident vasculaire cérébral, insuffisance rénale chronique sévère, obésité.

- ii) Une deuxième analyse est conduite à partir d'un modèle de Cox stratifié sur le score de propension.

- iii) Une troisième analyse est conduite en utilisant un modèle de régression de Poisson stratifié sur le score de propension afin de comparer le risque de cancer dans les différents groupes de traitements.

Les analyses principales sont conduites chez les patients sans antécédent de cancer.

Différentes analyses de sensibilité sont conduites :

- en faisant varier la fin « d'exposition » : la date de début de l'exposition reste fixe (date de délivrance du traitement). En revanche, afin de tenir compte plus largement de l'effet rémanent des traitements, la date de fin d'exposition correspondra à la date de fin d'exposition + 12 semaines pour l'ensemble des traitements.
- en faisant varier la période de suivi après le début de l'exposition : pour éviter tout biais de sélection, les événements d'intérêt (cancers, lymphomes et hémopathies malignes) survenant dans les 3 mois suivant le début de la première exposition au traitement seront exclus et ceux survenant dans les 3 mois suivant la fin d'exposition seront inclus. La même analyse est conduite en introduisant un délai de 6 mois, de 1 an puis sans délai, considérant les patients déjà exposés à l'un des traitements pendant plus de 6 mois consécutifs comme toujours exposés.
- une analyse est conduite en considérant uniquement les cas incidents de MICI : permettant de s'affranchir d'un éventuel effet des expositions antérieures à la période d'étude.
- une analyse est réalisée en excluant les patients en ALD MICI mais n'ayant reçu aucun traitement d'intérêt dans le cadre de leur maladie ou n'ayant jamais été hospitalisés pour une MICI (DP) entre 2006 et 2011.

Hypothèses pour le calcul du nombre de sujets :

Le risque de lymphome.

L'incidence des lymphomes chez les patients avec MICI est de 0,20/1000 patient-années chez les personnes atteintes de MICI qui ne reçoivent ni thiopurines ni anti-TNF, ce chiffre est similaire à celui observé en population générale. Le risque de lymphome est 4 à 6 fois supérieur chez les patients traités par thiopurines (103). Ce risque est estimé à 8 chez les malades en bithérapie par adalimumab + IS comparativement à la population générale (SEER) (115).

Le risque de cancer « solide »

Une étude a montré une augmentation du risque de cancer, toutes localisations confondues de 1,4 chez les malades traités par thiopurines. Le risque de « cancer solide » (cancer de la peau non mélanome exclu) est proche de 3 chez les malades traités par adalimumab seul ou en association aux IS par rapport à la population

générale (115). Dans la base du Sniiram, 200 000 patients seront suivis pendant 1 à 3 ans, ce qui représente 200 000 à 600 000 personne-année (PA). On estime que 30% des malades sont traités par IS en monothérapie; 10% sont traités par anti-TNF + IS et 5% par anti-TNF seuls.

En prenant comme hypothèse les résultats des travaux précédents, ce travail devrait nous permettre de répondre aux objectifs avec une puissance statistique supérieure à 80%. A titre d'exemple, si l'on considère la plus faible exposition (5% sous anti-TNF seuls, soit un minimum de 10 000 PA dans ce groupe), un minimum de 110 000 PA dans le groupe non exposé et une différence du risque de lymphome égale à 4 entre ces deux groupes, la puissance serait de 83%.

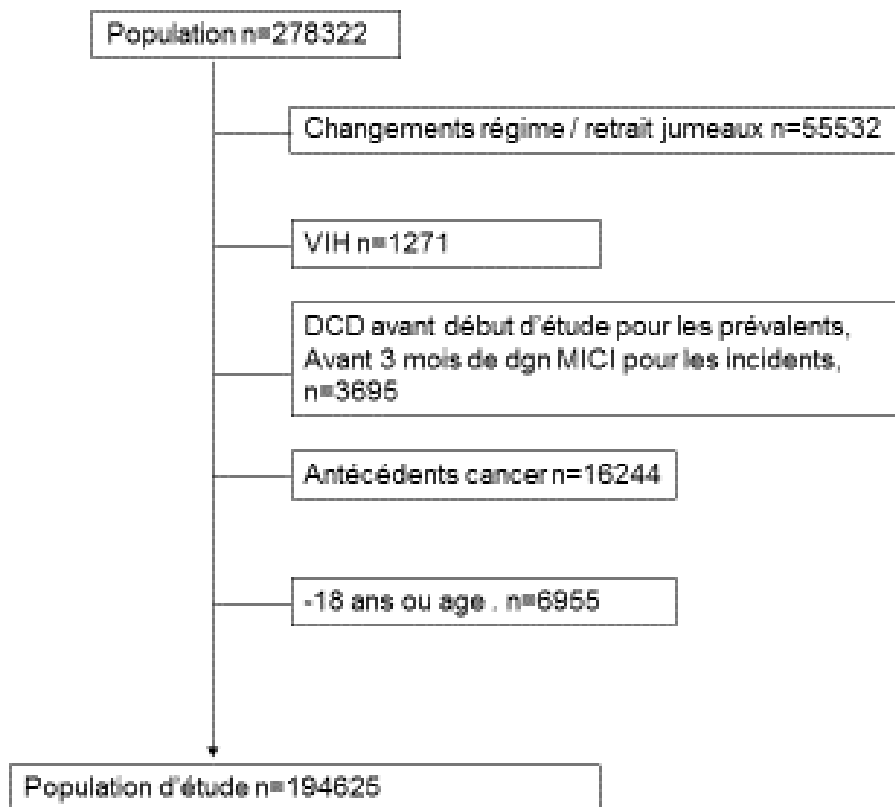
3. Résultats

3.1. Description de la population d'étude

La population d'étude rassemble 194 625 sujets atteints de MICI figure 13.

Au total 194 625 cas de MICI ont été inclus entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2013, leurs caractéristiques sont présentées dans le tableau suivant.

Figure 13 : Traitements des MICI et risque de cancer : sélection de la population d'étude



Les caractéristiques des cas de MICI sont présentés dans le tableau 15.

Les patients atteints de RCH sont légèrement plus nombreux que ceux atteints de MC (98 642 vs 95 983). Les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes (55,9 vs 44,1%). La majorité des patients inclus (61,4%) ont moins de 40 ans. La plupart des cas inclus (74,1%) sont prévalents au 1^{er} janvier 2009. Le nombre de cas incidents est stable en 2009, 2010 et 2011. Enfin 25,7% des cas de MICI inclus ne sont pas enregistrés en ALD.

Tableau 15 : Description des cas de MICI (n=194 625)

Caractéristiques des cas de MICI * (n=194 625)	
Type de MICI N (%)	Rectocolite hémorragique : 98 642 (50,7) Maladie de Crohn : 95 983 (49,3)
Sexe N (%)	Femmes : 106 573 (55,8) Hommes : 86 052 (44,2)
Age N (%)	18-30 ans : 36 737 (18,9) 30-40 ans : 82 510 (42,5) 50-70 ans : 56 610 (29,0) Plus de 70 ans : 18 768 (9,6)
Statut à l'inclusion	Prévalent au 1 ^{er} janvier 2009 : 144 132 (74,1) Incident 2009 : 16 877 (8,7) Incident 2010 : 16 945 (8,7) Incident 2011 : 16 671 (8,5)
Provenance	ALD+PMSI : 79 984 (41,1) ALD seul : 64 661 (32,2) PMSI seul : 49 980 (25,7)

3.2. Description des traitements de MICI

Globalement les expositions médicamenteuses se répartissent dans les proportions suivantes : 4,8% de combothérapie, 11,3% de monothérapie anti-TNF, 19,3% de monothérapie thiopurines et 64,6% sans aucun de ces traitements. Les patients atteints de maladie de Crohn sont plus souvent exposés aux anti-TNF et aux thiopurines seuls ou combinés que ceux atteints de RCH (respectivement 15,8 vs 5,8%, 24,1 vs 13% et 6,4 vs 2,7%) (tableau 16). En outre, les patients les plus jeunes (<30 ans) sont également beaucoup plus exposés à ces traitements que les plus âgés (>70 ans) (respectivement 11,3 vs 2,5%, 19,3 vs 7,4% et 9,5 vs 0,7%) (tableau 17). Enfin,

l'exposition aux traitements des MICI est superposable chez les patients ayant une maladie prévalente au 1^{er} janvier 2009 ou incidente en 2009, 2010 ou 2011 (tableau18)

Tableau 16 : Traitements des MICI et risque de cancer : Séquences thérapeutiques selon le type de MICI (217 112 séquences chez 194 625 patients)

Traitements des MICI	Anti-TNF+ Thiopurines	Anti-TNF	Thiopurines	Autres
n (%) 217 112 (100) personne-année 777 592	10 404 (4,8) 7 599	24 630 (11,3) 50 198	41 934 (19,3) 87 470	140 144 (64,6) 632 325
Traitements de la MC n (%) 114 883 (100)	7 352 (6,4)	18 152 (15,8)	27 687 (24,1)	61 692 (53,7)
Traitements de la RCH 99 229 (100)	2 679 (2,7)	5 755 (5,8)	12 900 (13,0)	77 895 (78,5)

Tableau 17: Traitement des MICI et risque de cancer : séquences thérapeutiques selon l'âge des individus atteints de MICI (217 112 séquences chez 194 625 patients)

Traitements des MICI n (%)	Anti-TNF+ Thiopurines	Anti-TNF	Thiopurines	Autres
217 112 (100)	10 404 (4,8)	24 630 (11,3)	41 934 (19,3)	140 144 (64,6)
18-30 ans 46 061 (100)	4 376 (9,5)	8 890 (19,3)	12 851 (27,9)	19 944 (43,3)
30-50 ans 92 249 (100)	4 520 (4,9)	11 162 (12,1)	19 188 (20,8)	57 379 (62,2)
50-70 ans 59 620 (100)	1 312 (2,2)	4 054 (6,8)	8 347 (14,0)	45 907 (77,0)
Plus de 70 ans 19 182 (100)	134 (0,7)	518 (2,7)	1 573 (8,2)	16 957 (88,4)

Tableau 18 : Traitement des MICI et risque de cancer : séquences thérapeutiques selon l'année d'incidence de la MICI (217 112 séquences chez 194 625 patients)

Traitements des MICI n (%)	Anti-TNF+ Thiopurines	Anti-TNF	Thiopurines	Autres
217 112 (100)	10 404 (4,8)	24 630 (11,3)	41 934 (19,3)	140 144 (64,6)
Prévalent au 1^{er} janvier 2009 159 863 (100)	7 318 (4,6)	18 403 (11,5)	31 455 (19,7)	102 687 (64,2)
Incidents 2009 19 199 (100)	1 053 (5,5)	2 034 (10,6)	3 654 (19,0)	12 458 (64,9)
Incidents 2010 19 157 (100)	1 009 (5,2)	2 066 (10,8)	3 420 (17,9)	12 662 (66,1)
Incidents 2011 18 893 (100)	1 024 (5,4)	2 127 (11,3)	3 405 (18,0)	12 337 (65,3)

3.3. Description des cas de cancer

La répartition des 10 581 cas de cancer est présentée ci-dessous. Les cancers « solides » représentent 88,8% des cas. Parmi eux les cancers digestifs et les cancers « de la femme » sont les plus fréquents et représentent respectivement 25,1 et 21,1 % de l'ensemble des cas. Les cancers de la peau et les lymphomes sont plus rares et rendent compte de 10,6 et 2,8% de l'ensemble des cas respectivement.

Tableau 19 : Traitement des MICI et risque de cancer : Description des cas de cancer
(n=10 581)

Caractéristiques des cas de cancer (n=10 581)	
Type de Cancer N (%)	Cancer « solide » : 9 400 (88,8) Hémopathie maligne : 888 (8,4) Lymphome : 293 (2,8)
Type de Cancer « Solide » : 9400 (88,8) N (%)	Cancer digestif : 2 659 (25,1) Cancer « de la femme » : 2 231 (21,1) Cancer de la peau: 1 125 (10,6) Cancer « de l'homme » : 874 (8,3) Cancer « liées au tabac » : 863 (8,2) Cancer du tractus urinaire : 663 (6,3) Cancer de la thyroïde: 532 (5,0) Cancer du système nerveux central : 196 (1,9) Autres cancers : 136 (1,3) Tumeur des os et des tissus mous : 121 (1,2)

4. Discussion

Les résultats des analyses en cours devraient être disponibles en décembre 2015.

4.1. Points forts et limites

Ce travail utilisant les données du SNIIRAM présente des caractéristiques identiques avec l'étude de l'isotrétinoïne (partie III)

Points forts :

Le SNIIRAM permet d'obtenir des informations sur plus de 53 millions d'habitants couverts par le régime général répartis sur l'ensemble du territoire national. Cette importante base de données paraît donc adaptée à l'étude des expositions rares. En effet, le caractère exhaustif du recueil de données permet de limiter un éventuel biais d'information inhérent aux études cas-témoins habituelles (118).

Les données disponibles comme les actes « traceurs » (chirurgie digestive, endoscopies) ou d'autres expositions médicamenteuses (5amino-salicylés, methotrexate, corticoïde) nous permettent de décrire en population réelle les caractéristiques de la population MICI traitée en France entre 2010 et 2013 et de réaliser des analyses de sous-groupes pour vérifier la stabilité de nos résultats.

Limites :

Le cadre législatif strict encadre les explorations épidémiologiques éventuelles au sein du SNIIRAM. En premier lieu, l'anonymisation des données rend impossible une validation de l'information recueillie par les documents médicaux personnels. Nous pouvons toutefois comparer les caractéristiques de notre population par rapport à celles des données françaises du registre EPIMAD (179). De plus le suivi maximal de 3 ans, (2 ans plus l'année en cours), limite l'étude des effets à long terme des expositions médicamenteuses ainsi que l'analyse des traitements antérieurs à la période d'étude (possible effet rémanent des traitements reçus). Pour vérifier la validité de nos résultats, nous avons prévu de mener une analyse de sensibilité limitée aux cas incidents de MICI : population « naïve de traitement ».

4.2. Conclusions

Cette étude nationale avec de larges effectifs (plus de 700 000 personnes/ année) devrait apporter des renseignements pour évaluer l'association des anti-TNF et thiopurines avec l'incidence de cancer. Une des principales limites est son suivi relativement court (3 ans). Au-delà de son objectif premier, ce travail représente un état des lieux des traitements médicaux des MICI à l'heure actuelle.

PARTIE VI. DISCUSSION GENERALE

1. Résumé des principaux résultats

Cette thèse avait pour but de connaître d'une part l'influence de l'alimentation et de l'isotrétinoïne sur le risque de développer une MICI, d'autre part d'évaluer les risques de cancer associés à la prescription de médicaments immunosupresseurs et anti-TNF au cours des MICI.

Afin d'étudier les associations entre alimentation et risque de MICI nous avons travaillé à partir des données de la cohorte EPIC qui présente de nombreux avantages. Tout d'abord, elle repose sur un recueil prospectif des expositions, ce qui est essentiel pour s'affranchir du biais de mémoire propre aux études cas-témoins, qui représentent la majorité des études épidémiologiques déjà publiées dans le champ des MICI. Ensuite, la confirmation des cas de MICI à partir du recueil des données médicales et paramédicales individuelles permet de limiter les biais de classement. De plus, l'alimentation a été étudiée dans sept pays européens garantissant une variété d'habitudes alimentaires. Enfin, la prise en compte dans les analyses d'autres covariables telles le tabagisme, les données anthropométriques et le niveau éducatif est essentielle pour limiter les biais de confusion dans notre travail. Cette étude a également des limites dont la principale est l'âge relativement élevé des participants (médiane de 50 ans), plus élevé que celui des patients atteints de RCH et de MC dans la population générale. Le nombre limité de cas de MICI (malgré la grande taille de la cohorte EPIC : plus de 500 000 participants) peut contribuer à un manque de puissance pour identifier des associations en particulier dans les analyses de sous-groupes. Dans ce travail, un profil alimentaire riche en produits sucrés et sodas et pauvre en légumes est associé à un risque accru de RCH. Cette association est présente uniquement observée en cas de consommation faible de légumes. Ce risque semble être principalement liée aux sodas plutôt qu'aux autres produits sucrés. Aucun profil alimentaire n'a été identifié dans la MC. Le régime méditerranéen ne semble pas associé aux MICI.

Nous avons ensuite utilisé les données du SNIIRAM pour étudier les expositions médicamenteuses en relation avec les MICI, que ce soit la prise d'isotrétinoïne en

relation avec l'incidence de MICI, ou les immunosuppresseurs et/ou antitnf pris par un sujet atteint de MICI pour étudier le risque associé de survenue de cancer. Les données du SNIIRAM permettent de réaliser des études de pharmaco-épidémiologie. L'enregistrement à l'échelle de la population française couverte par le régime général d'assurance maladie assure une puissance importante pour identifier des associations y compris pour des expositions ou des événements rares. Le recueil systématique automatisé des expositions médicamenteuses remboursées limite le biais d'information. Les principales limites du SNIIRAM sont l'impossibilité de valider les cas à partir de données individuelles, la durée relativement courte du recueil de données qui est limité à 3 ans, enfin l'absence d'information sur d'autres caractéristiques individuelles des participants (exposition au tabac par exemple).

Dans un premier travail (Partie III), nous n'avons pas mis en évidence d'association entre prise d'isotretinoïne et risque de MICI et en particulier de RCH comme cela avait été décrit dans une petite série américaine. Les résultats étaient stables quelles que soient la dose et la durée d'exposition et en considérant le sous - groupe de cas de MICI pour lesquels nous disposons de la notion du remboursement d'un acte ou d'un médicament traceurs (permettant d'augmenter la probabilité de diagnostic correct). Nous n'avons pas non plus observé d'association entre antécédents de traitements de l'acné autres que l'isotrétinoïne (en particulier antibiotiques) et risque de MICI.

Dans un deuxième travail de pharmaco-épidémiologie, nous avons exploré l'association entre l'exposition aux immunosuppresseurs et/ou anti-TNF au cours des MICI et la survenue de lymphome et de tumeur maligne solide à l'échelle de la France entière à partir du SNIIRAM. Plus de 10 000 cas de cancers incidents ont été enregistrés entre 2010 et 2013 chez les 194 625 patients atteints de MICI inclus. Les analyses statistiques sont actuellement en cours pour déterminer les risques de cancer associés à chaque catégorie de traitement et nous disposons uniquement de résultats préliminaires.

2. Impact des résultats

Le premier apport de cette thèse réside dans les relations mises en évidence entre l'alimentation et les MICI. En effet, à notre connaissance, c'est la première étude qui a évalué prospectivement l'alimentation de manière globale en modélisant des profils

alimentaires en relation avec l'incidence des MICI. La mise en évidence d'une interaction entre consommation de sodas (et produits sucrés) et celle de légumes chez les patients développant une RCH étaye l'hypothèse d'inter-relations complexes entre les différents composés de l'alimentation au cours des MICI. Cette approche globale doit être reproduite dans de nouvelles études épidémiologiques pour évaluer plus justement les relations entre alimentation et risque de MICI et confirmer nos résultats.

Ces résultats épidémiologiques nouveaux doivent être interprétés avec prudence. Cependant certains points font émerger de nouvelles hypothèses de recherche. Nos données suggèrent un effet néfaste de la consommation de sodas sur le risque de RCH et cet effet pourrait être neutralisé par une consommation importante de légumes. Ces effets sont-ils la conséquence d'une modification du microbiote fécal ou un effet direct de certains métabolites issus de l'alimentation ? Dans cette perspective, la réalisation de travaux étudiant conjointement les ingestas alimentaires (et en particulier celle de sodas et de légumes), la composition du microbiote fécal et caractérisant également les métabolites plasmatiques serait particulièrement intéressante. D'un point de vue santé publique, la consommation croissante de sodas et décroissante de légumes notamment dans les populations occidentales ou qui s'occidentalisent est préoccupante. Il est donc important de confirmer ces résultats sur le plan épidémiologique et/ou expérimental car cela pourrait déboucher sur des mesures préventives afin d'enrayer l'augmentation de l'incidence de ces maladies. Les sujets appartenant à des familles comptant des cas de MICI pourraient dans un premier temps être la cible de ces messages de prévention.

L'absence d'association observée dans notre travail entre le régime méditerranéen et le risque de MICI (aussi bien RCH que MC) suggère que ce régime ne contribue pas à l'hétérogénéité de distribution géographique des MICI en Europe. Cependant, au vu du faible nombre de participants issus des pays du Sud de l'Europe dans notre travail, nous pensons que d'autres études comparant des régimes alimentaires de participants du Nord et du Sud de l'Europe sont nécessaires pour renforcer ces résultats.

Le travail concernant l'isotrétinoïne a des implications concrètes. En effet, du fait de la fréquence de la prescription de l'isotrétinoïne, la question de la sécurité de ce traitement est importante en termes de santé publique. Nos résultats ainsi que les meta-analyses publiées depuis (129,130,204,205) ne sont pas en faveur d'une

association positive entre prise d'isotrétinoïne et risque de RCH ou de MC. Ces données sont rassurantes pour les nombreux adolescents et jeunes adultes qui représentent la classe d'âge principalement exposée à ce traitement et celle où l'incidence des MICI est la plus élevée.

L'association inverse observée entre prise d'isotrétinoïne et risque de MC, et certaines données suggérant des effets de régulation de la réponse immunitaire adaptative, incite à mettre en place des études expérimentales sur les voies de signalisation de l'acide trans rétinoïque et leurs impacts sur les mécanismes de l'immunité intestinale.

L'hétérogénéité des associations observées dans nos travaux entre facteurs alimentaires d'une part et prise d'isotrétinoïne d'autre part, et les risques respectifs de RCH et de MC doit être confirmée. Pour ce faire, des études portant sur de plus larges effectifs seraient utiles pour confirmer des associations réellement différentes entre ces facteurs et les risques de RCH et de MC. Nous émettons l'hypothèse que chez des individus ayant hérité de facteurs génétiques prédisposant aussi bien à la RCH qu'à la MC (110 *loci* sur les 163 actuellement identifiés), l'exposition à certains facteurs d'environnement peut jouer un rôle déclenchant orientant plutôt vers l'une ou l'autre MICI. Par analogie au tabac qui favorise la survenue de MC mais qui a un effet protecteur vis-à-vis du risque de RCH, la prise d'isotrétinoïne pourrait, chez des individus prédisposés à une MICI, orienter préférentiellement vers la survenue d'une RCH plutôt qu'une MC. L'effet « global » (MC+RCH) de la prise d'isotrétinoïne ne semble pas favoriser les MICI. Nous pensons que la compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans les effets paradoxaux du tabac et de l'isotrétinoïne pourrait permettre d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

De même, nos données suggèrent que le régime alimentaire « occidental » (riche en sodas et pauvre en légumes) est impliqué dans le risque de RCH mais pas celui de MC. Cette hypothèse est renforcée par le constat que l'incidence de la RCH augmente en premier (avant celle de la MC) dans les pays en « transition alimentaire », qui adoptent un mode de vie occidental.

Les hypothèses générées par nos travaux sont difficiles à confirmer par les approches épidémiologiques. D'une part les facteurs méthodologiques tels que la puissance limitée, et l'existence de facteurs de confusion ou de biais d'information résiduels et d'autre part l'absence d'éléments éclairant sur les associations observées et leurs mécanismes impliqués dans la chaîne causale aboutissant à la maladie rend difficile

l'interprétation de ces résultats. Une manière de valider ces hypothèses serait de mener des études expérimentales visant à confirmer *in vivo* les associations observées et à rechercher les critères évoquant une relation causale (relation dose/effet, critère temporel, caractère réversible de l'association). Les études expérimentales permettraient également d'identifier des biomarqueurs impliqués dans la chaîne causale en lien avec le facteur d'exposition. Lorsqu'un ou des biomarqueurs pertinents auront été identifiés, ils pourraient être réutilisés dans des études épidémiologiques. Enfin l'utilisation d'outils récents permettant une approche métabolomique (spectrométrie de masse ou par résonance magnétique) pourrait permettre de relier expositions, voies métaboliques, et mécanismes physiopathologiques.

S'agissant de l'isotrétinoïne, des modèles de souris prédisposées aux MICI pourraient permettre de confirmer un éventuel effet protecteur pour la MC et les mécanismes immunopathologiques impliqués au niveau du tube digestif

S'agissant des effets d'un régime riche en sodas et pauvre en légumes et le risque de RCH des modèles murins pourraient confirmer cette association, rechercher des critères de causalité. L'étude conjointe non ciblée du microbiote fécal ou du « métabolome » sérique en lien avec l'exposition alimentaire serait utile pour comprendre les mécanismes impliqués.

De tels travaux nécessitent des collaborations entre équipes expertes en de nombreux domaines tels biostatistique, biochimie, génétique et immunologie.

Enfin les résultats du dernier volet de notre travail sont particulièrement attendus, compte tenu de l'importante augmentation de la prescription des traitements par anti-TNF et des immunosuppresseurs chez les patients atteints de MICI. En effet, s'il est mis en évidence un risque accru de cancer chez les sujets prenant ces traitements, cela pourrait remettre en question les pratiques de prescriptions actuelles

3. Perspectives de recherche à court terme pour notre équipe

Pour poursuivre l'exploration du rôle de l'alimentation dans l'incidence des MICI, nous projetons :

1. D'effectuer une étude comparant les profils alimentaires des patients ayant déclaré une MICI à l'ensemble des participants de la cohorte EPIC (et non à un sous groupe de témoins randomisés comme dans notre étude cas-témoins nichée). L'objectif de ce projet est d'étudier toute la diversité des habitudes alimentaires des 500 000 participants de la cohorte EPIC. Ce projet a fait l'objet d'un protocole de recherche qui sera proposé prochainement au comité de pilotage de la cohorte EPIC.
2. D'utiliser dans la cohorte EPIC la méthodologie nouvelle du machine learning. Ce travail se déroulera en collaboration avec l'équipe de bioinformatique de Gilles Wainrib à l'Ecole Normale Supérieure de la Rue d'Ulm. Il aura pour buts de vérifier nos résultats et d'identifier d'autres profils alimentaires à risque de RCH et/ou de MC.
3. De réaliser une collaboration entre les groupes d'étude des MICI de la cohorte EPIC et de la cohorte américaine du Nurse's Health Study (NHS). Ceci afin d'augmenter la puissance des études réalisées dans ce domaine.

D'autres études à partir des données du SNIIRAM, sont prévues pour évaluer le rapport bénéfice/risque des anti-TNF et/ou thiopurines dans les situations de prescriptions courantes.

1. Un travail évaluant les risques d'infections opportunistes.
2. Un travail évaluant les bénéfices en termes de diminution des hospitalisations et des interventions chirurgicales digestives.

BIBLIOGRAPHIE

1. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012 Nov 1;491(7422):119–24.
2. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2009 Nov 19;361(21):2066–78.
3. Goyette P, Boucher G, Mallon D, Ellinghaus E, Jostins L, Huang H, et al. High-density mapping of the MHC identifies a shared role for HLA-DRB1*01:03 in inflammatory bowel diseases and heterozygous advantage in ulcerative colitis. *Nat Genet*. 2015 Feb;47(2):172–9.
4. Sonnenberg A. Time trends of mortality from Crohn's disease and ulcerative colitis. *Int J Epidemiol*. 2007 Aug;36(4):890–9.
5. Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Dupas J-L, Merle V, et al. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007). *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 May;33(10):1133–42.
6. Love JR, Irvine EJ, Fedorak RN. Quality of life in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 1992 Jan;14(1):15–9.
7. Büsch K, Sonnenberg A, Bansback N. Impact of inflammatory bowel disease on disability. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014 Oct;16(10):414.
8. Vogelaar L, Spijker AV, van der Woude CJ. The impact of biologics on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2009;2:101–9.
9. Crockett SD, Porter CQ, Martin CF, Sandler RS, Kappelman MD. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2010 Sep;105(9):1986–93.
10. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. 2005 Sep;19 Suppl A:5A – 36A.
11. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*. 1994 Jul;107(1):3–11.
12. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol*. 1995 Jul;30(7):699–706.
13. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmström B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut*. 1980 Jun;21(6):525–7.
14. Schwartz DA, Pemberton JH, Sandborn WJ. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn disease. *Ann Intern Med*. 2001 Nov 20;135(10):906–18.
15. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, Savoye G, Salleron J, Dauchet L, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2013 Feb;45(2):89–94.

16. Tang LY, Rawsthorne P, Bernstein CN. Are perineal and luminal fistulas associated in Crohn's disease? A population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2006 Sep;4(9):1130–4.
17. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2011 May;140(6):1785–94.
18. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV, Tysk C, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2013 Apr;62(4):630–49.
19. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut.* 1996 Nov;39(5):690–7.
20. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut.* 2014 Apr;63(4):588–97.
21. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012 Jan;142(1):46–54.e42; quiz e30.
22. Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Dupas J-L, Merle V, et al. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007). *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 May;33(10):1133–42.
23. Nerich V, Jantchou P, Boutron-Ruault M-C, Monnet E, Weill A, Vanbockstael V, et al. Low exposure to sunlight is a risk factor for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Apr;33(8):940–5.
24. Loftus EV, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology.* 1998 Jun;114(6):1161–8.
25. Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E, et al. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): the SPIRIT Registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Jan;19(1):73–80.
26. Thia KT, Loftus EV, Sandborn WJ, Yang S-K. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol.* 2008 Dec;103(12):3167–82.
27. Yang S-K, Yun S, Kim J-H, Park JY, Kim HY, Kim Y-H, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: a KASID study. *Inflamm Bowel Dis.* 2008 Apr;14(4):542–9.
28. Buenaída G, Casañas A, Vásquez C, De Souza M, Martínez L, Gardil I, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in five geographical areas of Uruguay in the biennial 2007-2008. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2011 Dec;41(4):281–7.
29. Esmat S, Nady M El, Elfekki M, Elsherif Y, Naga M. Epidemiological and clinical characteristics of inflammatory bowel diseases in Cairo, Egypt. *World J Gastroenterol WJG.* 2014 Jan 21;20(3):814–21.
30. Archampong TN, Nkrumah KN. Inflammatory bowel disease in Accra: what new trends. *West Afr J Med.* 2013 Mar;32(1):40–4.
31. Seksik P, Rigottier-Gois L, Gramet G, Sutren M, Pochart P, Marteau P, et al. Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut.* 2003 Feb;52(2):237–42.
32. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet.* 2007 May 12;369(9573):1627–40.

33. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007 Juillet;448(7152):427–34.
34. Graham DB, Xavier RJ. From genetics of inflammatory bowel disease towards mechanistic insights. *Trends Immunol*. 2013 Aug;34(8):371–8.
35. Sokol H, Seksik P. The intestinal microbiota in inflammatory bowel diseases: time to connect with the host. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010 Jul;26(4):327–31.
36. Willing BP, Dicksved J, Halfvarson J, Andersson AF, Lucio M, Zheng Z, et al. A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. *Gastroenterology*. 2010 Dec;139(6):1844–54.e1.
37. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*. 2014 Mar 12;15(3):382–92.
38. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, King K, Hampe J, Croucher PJP, et al. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2002 Apr;122(4):867–74.
39. Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014 Nov;147(5):990–1007.e3.
40. Colombel J-F. Decade in review-IBD: IBD-genes, bacteria and new therapeutic strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Nov;11(11):652–4.
41. Lipinski S, Grabe N, Jacobs G, Billmann-Born S, Till A, Häsler R, et al. RNAi screening identifies mediators of NOD2 signaling: implications for spatial specificity of MDP recognition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Dec 26;109(52):21426–31.
42. Van Kruiningen HJ, Cortot A, Colombel JF. The importance of familial clusterings in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2001 May;7(2):170–3; discussion 174.
43. Probert CS, Jayanthi V, Hughes AO, Thompson JR, Wicks AC, Mayberry JF. Prevalence and family risk of ulcerative colitis and Crohn's disease: an epidemiological study among Europeans and south Asians in Leicestershire. *Gut*. 1993 Nov;34(11):1547–51.
44. Carr I, Mayberry JF. The effects of migration on ulcerative colitis: a three-year prospective study among Europeans and first- and second- generation South Asians in Leicester (1991-1994). *Am J Gastroenterol*. 1999 Oct;94(10):2918–22.
45. Tzironi E, Feakins RM, Probert CSJ, Roberts CSJ, Rampton DS, Phil D. Incidence of inflammatory bowel disease is rising and abdominal tuberculosis is falling in Bangladeshis in East London, United Kingdom. *Am J Gastroenterol*. 2004 Sep;99(9):1749–55.
46. Benchimol EI, Mack DR, Guttman A, Nguyen GC, To T, Mojaverian N, et al. Inflammatory bowel disease in immigrants to Canada and their children: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2015 Apr;110(4):553–63.
47. Orholm M, Binder V, Sørensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol*. 2000 Oct;35(10):1075–81.
48. Cosnes J. Smoking, physical activity, nutrition and lifestyle: environmental factors and their impact on IBD. *Dig Dis Basel Switz*. 2010;28(3):411–7.
49. Cosnes J. What is the link between the use of tobacco and IBD? *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Oct;14 Suppl 2:S14–5.

50. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugier L, Le Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1996 Feb;110(2):424–31.
51. Cosnes J, Beaugier L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology*. 2001 Apr;120(5):1093–9.
52. Lunney PC, Leong RWL. Review article: Ulcerative colitis, smoking and nicotine therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Dec;36(11-12):997–1008.
53. Gardenbroek TJ, Eshuis EJ, Ponsioen CIJ, Ubbink DT, D'Haens GR a. M, Bemelman WA. The effect of appendectomy on the course of ulcerative colitis: a systematic review. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. 2012 May;14(5):545–53.
54. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008 Nov;103(11):2925–31.
55. Neuman MG, Nanau RM. Inflammatory bowel disease: role of diet, microbiota, life style. *Transl Res J Lab Clin Med*. 2012 Jul;160(1):29–44.
56. Jantchou P, Clavel-Chapelon F, Racine A, Kvaskoff M, Carbonnel F, Boutron-Ruault M-C. High Residential Sun Exposure Is Associated With a Low Risk of Incident Crohn's Disease in the Prospective E3N Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Jan;20(1):75–81.
57. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Saeian K, Binion DG. Trends in ambulatory and emergency room visits for inflammatory bowel diseases in the United States: 1994-2005. *Am J Gastroenterol*. 2010 Feb;105(2):363–70.
58. Mouli VP, Ananthakrishnan AN. Review article: vitamin D and inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Jan;39(2):125–36.
59. Bendix-Struve M, Bartels LE, Agnholt J, Dige A, Jørgensen SP, Dahlerup JF. Vitamin D3 treatment of Crohn's disease patients increases stimulated T cell IL-6 production and proliferation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Dec;32(11-12):1364–72.
60. Mann EA, Saeed SA. Gastrointestinal infection as a trigger for inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012 Jan;28(1):24–9.
61. Jess T, Simonsen J, Nielsen NM, Jørgensen KT, Bager P, Ethelberg S, et al. Enteric Salmonella or Campylobacter infections and the risk of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2011 Mar;60(3):318–24.
62. Hugot J-P, Alberti C, Berrebi D, Bingen E, Cézard J-P. Crohn's disease: the cold chain hypothesis. *Lancet*. 2003 Dec 13;362(9400):2012–5.
63. Meinzer U, Barreau F, Esmiol-Welterlin S, Jung C, Villard C, Léger T, et al. Yersinia pseudotuberculosis effector YopJ subverts the Nod2/RICK/TAK1 pathway and activates caspase-1 to induce intestinal barrier dysfunction. *Cell Host Microbe*. 2012 Apr 19;11(4):337–51.
64. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser A-L, Barnich N, et al. High prevalence of adherent-invasive Escherichia coli associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004 Aug;127(2):412–21.
65. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr;106(4):563–73.
66. Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C, Carbonnel F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2010 Oct;105(10):2195–201.

67. Zhang C, Zhang M, Wang S, Han R, Cao Y, Hua W, et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. *ISME J*. 2009 Oct 29;4(2):232–41.
68. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y-Y, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011 Oct 7;334(6052):105–8.
69. Devkota S, Wang Y, Musch MW, Leone V, Fehlner-Peach H, Nadimpalli A, et al. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in IL10^{-/-} mice. *Nature*. 2012 Jul 5;487(7405):104–8.
70. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics*. 2012 Oct;130(4):e794–803.
71. Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, Hviid A, Kolho K-L, Kronman MP, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014 Nov;109(11):1728–38.
72. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012 Mar 6;156(5):350–9.
73. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008 Sep;103(9):2394–400.
74. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Manson JE, Feskanich D, Richter JM, et al. Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012 Nov;143(5):1199–206.
75. Ng SC, Woodrow S, Patel N, Subhani J, Harbord M. Role of genetic and environmental factors in British twins with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Apr;18(4):725–36.
76. Benjamin JL, Hedin CRH, Koutsoumpas A, Ng SC, McCarthy NE, Prescott NJ, et al. Smokers with active Crohn's disease have a clinically relevant dysbiosis of the gastrointestinal microbiota. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Jun;18(6):1092–100.
77. Knights D, Lassen KG, Xavier RJ. Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. *Gut*. 2013 Oct;62(10):1505–10.
78. Irving PM, Geary RB, Sparrow MP, Gibson PR. Review article: appropriate use of corticosteroids in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Aug 1;26(3):313–29.
79. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology*. 1990 Apr;98(4):811–8.
80. Ho G-T, Chiam P, Drummond H, Loane J, Arnott IDR, Satsangi J. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Jul 15;24(2):319–30.
81. Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001 Aug;121(2):255–60.
82. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD000544.
83. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD000543.

84. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD000542.
85. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1995 Jul 15;123(2):132–42.
86. Patel V, Macdonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD006884.
87. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010 Apr 15;362(15):1383–95.
88. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008 Feb 23;371(9613):660–7.
89. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005 Jun;128(7):1805–11.
90. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology*. 2009 Oct;137(4):1250–60; quiz 1520.
91. Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, D'Haens GR, Schreiber S, Rutgeerts PJ, et al. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology*. 2008 Nov;135(5):1493–9.
92. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compernelle G, Van Steen K, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015 Jun;148(7):1320–9.e3.
93. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel J-F, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):699–710.
94. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J-F, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):711–21.
95. Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012 Oct 18;367(16):1519–28.
96. Peyrin-Biroulet L, Danese S. Stopping infliximab in Crohn's disease: still an ongoing STORI. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Nov;18(11):2201–2.
97. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001 Apr;48(4):526–35.
98. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Dec;7(12):982–1018.
99. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol*. 2005 Jun;100(6):1345–53.
100. Singh S, Nagpal SJS, Murad MH, Yadav S, Kane SV, Pardi DS, et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: a

systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2014 Feb;12(2):210–8.

101. Singh H, Nugent Z, Demers AA, Bernstein CN. Increased risk of nonmelanoma skin cancers among individuals with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011 Nov;141(5):1612–20.

102. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut.* 2005 Aug;54(8):1121–5.

103. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *The Lancet.* 7;374(9701):1617–25.

104. Pasternak B, Svanström H, Schmiegelow K, Jess T, Hviid A. Use of azathioprine and the risk of cancer in inflammatory bowel disease. *Am J Epidemiol.* 2013 Jun 1;177(11):1296–305.

105. Khan N, Abbas AM, Lichtenstein GR, Loftus EV, Bazzano LA. Risk of lymphoma in patients with ulcerative colitis treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort study. *Gastroenterology.* 2013 Nov;145(5):1007–15.e3.

106. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, Tierney A, Brensinger CM, Gisbert JP, et al. Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease Treated With Azathioprine and 6-Mercaptopurine: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2015 May;13(5):847–58.e4.

107. Singh H, Nugent Z, Demers AA, Bernstein CN. Increased risk of nonmelanoma skin cancers among individuals with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011 Nov;141(5):1612–20.

108. Long MD, Herfarth HH, Pipkin CA, Porter CQ, Sandler RS, Kappelman MD. Increased risk for non-melanoma skin cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2010 Mar;8(3):268–74.

109. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2012 Aug;143(2):390–9.e1.

110. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier A-M, Chevaux J-B, Simon T, et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011 Nov;141(5):1621–8.e1–5.

111. Lichtenstein GR, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Sands BE, Diamond RH, Blank M, et al. A pooled analysis of infections, malignancy, and mortality in infliximab- and immunomodulator-treated adult patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2012 Jul;107(7):1051–63.

112. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2009 Aug;7(8):874–81.

113. Mariette X, Tubach F, Bagheri H, Bardet M, Berthelot JM, Gaudin P, et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2010 Feb;69(2):400–8.

114. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda APM. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis.* 2013 Apr;72(4):517–24.

115. Herrinton LJ, Liu L, Weng X, Lewis JD, Hutfless S, Allison JE. Role of thiopurine and anti-TNF therapy in lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2011 Dec;106(12):2146–53.
116. Osterman MT, Sandborn WJ, Colombel J-F, Robinson AM, Lau W, Huang B, et al. Increased risk of malignancy with adalimumab combination therapy, compared with monotherapy, for Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014 Apr;146(4):941–9.
117. Scott FI, Vajravelu RK, Bewtra M, Mamtani R, Lee D, Goldberg DS, et al. The benefit-to-risk balance of combining infliximab with azathioprine varies with age: a markov model. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2015 Feb;13(2):302–9.e11.
118. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Épidémiologie Santé Publique*. 2010 Aug;58(4):286–90.
119. Riboli E, Hunt KJ, Slimani N, Ferrari P, Norat T, Fahey M, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): study populations and data collection. *Public Health Nutr*. 2002 Dec;5(6B):1113–24.
120. Margetts BM, Pietinen P. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: validity studies on dietary assessment methods. *Int J Epidemiol*. 1997;26 Suppl 1:S1–5.
121. Halkjaer J, Olsen A, Bjerregaard LJ, Deharveng G, Tjønneland A, Welch AA, et al. Intake of total, animal and plant proteins, and their food sources in 10 countries in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Clin Nutr*. 2009 Nov;63 Suppl 4:S16–36.
122. Cust AE, Skilton MR, van Bakel MME, Halkjaer J, Olsen A, Agnoli C, et al. Total dietary carbohydrate, sugar, starch and fibre intakes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Clin Nutr*. 2009 Nov;63 Suppl 4:S37–60.
123. Freisling H, Fahey MT, Moskal A, Ocké MC, Ferrari P, Jenab M, et al. Region-specific nutrient intake patterns exhibit a geographical gradient within and between European countries. *J Nutr*. 2010 Jul;140(7):1280–6.
124. Traitement de l'Acné par voie locale et générale - Recommandations de bonne pratique - AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé [Internet]. [cited 2011 Oct 6]. Available from: <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations/Traitement-de-l-Acne-par-voie-locale-et-generale-Recommandations-de-bonne-pratique>
125. Crockett SD, Gulati A, Sandler RS, Kappelman MD. A causal association between Accutane and IBD has yet to be established. *Am J Gastroenterol*. 2009 Oct;104(10):2387–93.
126. Reddy D, Siegel CA, Sands BE, Kane S. Possible association between isotretinoin and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2006 Jul;101(7):1569–73.
127. Bernstein CN, Nugent Z, Longobardi T, Blanchard JF. Isotretinoin is not associated with inflammatory bowel disease: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2009 Nov;104(11):2774–8.
128. Margolis DJ, Fanelli M, Hoffstad O, Lewis JD. Potential association between the oral tetracycline class of antimicrobials used to treat acne and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010 Dec;105(12):2610–6.
129. Alhusayen RO, Juurlink DN, Mamdani MM, Morrow RL, Shear NH, Dormuth CR, et al. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *J Invest Dermatol*. 2013 Apr;133(4):907–12.

130. Etminan M, Bird ST, Delaney JA, Bressler B, Brophy JM. Isotretinoin and risk for inflammatory bowel disease: a nested case-control study and meta-analysis of published and unpublished data. *JAMA Dermatol.* 2013 Feb;149(2):216–20.
131. Mucida D, Park Y, Cheroutre H. From the diet to the nucleus: vitamin A and TGF-beta join efforts at the mucosal interface of the intestine. *Semin Immunol.* 2009 Feb;21(1):14–21.
132. Mucida D, Park Y, Kim G, Turovskaya O, Scott I, Kronenberg M, et al. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science.* 2007 Jul 13;317(5835):256–60.
133. DePaolo RW, Abadie V, Tang F, Fehlner-Peach H, Hall JA, Wang W, et al. Co-adjuvant effects of retinoic acid and IL-15 induce inflammatory immunity to dietary antigens. *Nature.* 2011 Mar 10;471(7337):220–4.
134. Mora JR, Iwata M, Eksteen B, Song S-Y, Junt T, Senman B, et al. Generation of gut-homing IgA-secreting B cells by intestinal dendritic cells. *Science.* 2006 Nov 17;314(5802):1157–60.
135. Pigatto PD, Fioroni A, Riva F, Brugo MA, Morandotti A, Altomare GF, et al. Effects of isotretinoin on the neutrophil chemotaxis in cystic acne. *Dermatologica.* 1983;167(1):16–8.
136. Bohne M, Struy H, Gerber A, Gollnick H. Effects of retinoids on the generation of neutrophil-derived reactive oxygen species studied by EPR spin trapping techniques. *Inflamm Res Off J Eur Histamine Res Soc Al.* 1997 Oct;46(10):423–4.
137. Jounai N, Takeshita F, Kobiyama K, Sawano A, Miyawaki A, Xin K-Q, et al. The Atg5 Atg12 conjugate associates with innate antiviral immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Aug 28;104(35):14050–5.
138. Shale M, Kaplan GG, Panaccione R, Ghosh S. Isotretinoin and intestinal inflammation: what gastroenterologists need to know. *Gut.* 2009 Jun;58(6):737–41.
139. Törmä H. Interaction of isotretinoin with endogenous retinoids. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Nov;45(5):S143–9.
140. Crettaz M, Baron A, Siegenthaler G, Hunziker W. Ligand specificities of recombinant retinoic acid receptors RAR alpha and RAR beta. *Biochem J.* 1990 Dec 1;272(2):391–7.
141. Rollman O, Vahlquist A. Oral isotretinoin (13-cis-retinoic acid) therapy in severe acne: drug and vitamin A concentrations in serum and skin. *J Invest Dermatol.* 1986 Apr;86(4):384–9.
142. Tsukada M, Schröder M, Roos TC, Chandraratna RA, Reichert U, Merk HF, et al. 13-cis retinoic acid exerts its specific activity on human sebocytes through selective intracellular isomerization to all-trans retinoic acid and binding to retinoid acid receptors. *J Invest Dermatol.* 2000 Aug;115(2):321–7.
143. Firooz A, Sarhangnejad R, Davoudi SM, Nassiri-Kashani M. Acne and smoking: is there a relationship? *BMC Dermatol.* 2005;5:2.
144. Capitanio B, Sinagra JL, Ottaviani M, Bordignon V, Amantea A, Picardo M. Acne and smoking. *Dermatoendocrinol.* 2009 May;1(3):129–35.
145. Rombouts S, Nijsten T, Lambert J. Cigarette smoking and acne in adolescents: results from a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2007 Mar;21(3):326–33.
146. Chapman-Kiddell CA, Davies PSW, Gillen L, Radford-Smith GL. Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010 Jan;16(1):137–51.

147. Nickerson KP, McDonald C. Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli* adhesion is enhanced by exposure to the ubiquitous dietary polysaccharide maltodextrin. *PloS One*. 2012;7(12):e52132.
148. IBD in EPIC Study Investigators, Tjønneland A, Overvad K, Bergmann MM, Nagel G, Linseisen J, et al. Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of ulcerative colitis: a nested case-control study within a European prospective cohort study. *Gut*. 2009 Dec;58(12):1606–11.
149. Chan SSM, Luben R, Olsen A, Tjønneland A, Kaaks R, Lindgren S, et al. Association between high dietary intake of the n-3 polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid and reduced risk of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Apr;39(8):834–42.
150. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Korzenik JR, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2013 Nov;145(5):970–7.
151. Chan SSM, Luben R, Olsen A, Tjønneland A, Kaaks R, Lindgren S, et al. Association between high dietary intake of the n-3 polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid and reduced risk of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Apr;39(8):834–42.
152. Chan SSM, Luben R, van Schaik F, Oldenburg B, Bueno-de-Mesquita HB, Hallmans G, et al. Carbohydrate intake in the etiology of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Nov;20(11):2013–21.
153. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol*. 2002 Feb;13(1):3–9.
154. Kesse E, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Dietary patterns and risk of colorectal tumors: a cohort of French women of the National Education System (E3N). *Am J Epidemiol*. 2006 Dec 1;164(11):1085–93.
155. Bamia C, Lagiou P, Buckland G, Grioni S, Agnoli C, Taylor AJ, et al. Mediterranean diet and colorectal cancer risk: results from a European cohort. *Eur J Epidemiol*. 2013 Apr;28(4):317–28.
156. Verginelli F, Bishehsari F, Napolitano F, Mahdavinia M, Cama A, Malekzadeh R, et al. Transitions at CpG dinucleotides, geographic clustering of TP53 mutations and food availability patterns in colorectal cancer. *PloS One*. 2009;4(8):e6824.
157. Zhu Y, Wu H, Wang PP, Savas S, Woodrow J, Wish T, et al. Dietary patterns and colorectal cancer recurrence and survival: a cohort study. *BMJ Open*. 2013;3(2).
158. Kaaks R, Slimani N, Riboli E. Pilot phase studies on the accuracy of dietary intake measurements in the EPIC project: overall evaluation of results. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*. *Int J Epidemiol*. 1997;26 Suppl 1:S26–36.
159. Kaaks R, Riboli E. Validation and calibration of dietary intake measurements in the EPIC project: methodological considerations. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*. *Int J Epidemiol*. 1997;26 Suppl 1:S15–25.
160. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ*. 1995 Dec 2;311(7018):1457–60.
161. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003 Jun 26;348(26):2599–608.
162. Linseisen J, Welch AA, Ocké M, Amiano P, Agnoli C, Ferrari P, et al. Dietary fat intake in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: results from the 24-h dietary recalls. *Eur J Clin Nutr*. 2009 Nov;63 Suppl 4:S61–80.

163. Slimani N, Fahey M, Welch AA, Wirfält E, Stripp C, Bergström E, et al. Diversity of dietary patterns observed in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) project. *Public Health Nutr.* 2002 Dec;5(6B):1311–28.
164. May AM, Romaguera D, Travier N, Ekelund U, Bergmann MM, Kaaks R, et al. Combined impact of lifestyle factors on prospective change in body weight and waist circumference in participants of the EPIC-PANACEA study. *PloS One.* 2012;7(11):e50712.
165. Bianchi Porro G, Panza E. Smoking, sugar, and inflammatory bowel disease. *Br Med J Clin Res Ed.* 1985 Oct 5;291(6500):971–2.
166. Tragnone A, Valpiani D, Miglio F, Elmi G, Bazzocchi G, Pipitone E, et al. Dietary habits as risk factors for inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995 Jan;7(1):47–51.
167. Reif S, Klein I, Lubin F, Farbstein M, Hallak A, Gilat T. Pre-illness dietary factors in inflammatory bowel disease. *Gut.* 1997 Jun;40(6):754–60.
168. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis.* 2005 Feb;11(2):154–63.
169. Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C, Carbonnel F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2010 Oct;105(10):2195–201.
170. John S, Luben R, Shrestha SS, Welch A, Khaw K-T, Hart AR. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and the aetiology of ulcerative colitis: a UK prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010 May;22(5):602–6.
171. Geerling BJ, Dagnelie PC, Badart-Smook A, Russel MG, Stockbrügger RW, Brummer RJ. Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2000 Apr;95(4):1008–13.
172. Hart AR, Luben R, Olsen A, Tjønneland A, Linseisen J, Nagel G, et al. Diet in the aetiology of ulcerative colitis: a European prospective cohort study. *Digestion.* 2008;77(1):57–64.
173. D'Souza SM, Levy E, Mack D, Israel D, Lambrette P, Ghadirian P, et al. Dietary patterns and risk for Crohn's disease in children. *Inflamm Bowel Dis* March 2008. 2008;14(3):367–73.
174. Malik VS, Schulze MB, Hu FB. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2006 Aug;84(2):274–88.
175. Bray GA. The epidemic of obesity and changes in food intake: the Fluoride Hypothesis. *Physiol Behav.* 2004 Aug;82(1):115–21.
176. Han E, Kim TH, Powell LM. Beverage consumption and individual-level associations in South Korea. *BMC Public Health.* 2013;13:195.
177. Popkin BM, Gordon-Larsen P. The nutrition transition: worldwide obesity dynamics and their determinants. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* 2004 Nov;28 Suppl 3:S2–9.
178. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Jan;17(1):423–39.
179. Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Dupas J-L, Merle V, et al. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007). *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 May;33(10):1133–42.

180. Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, Chan FKL, Ng SC. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Aug;27(8):1266–80.
181. Spruss A, Kanuri G, Wagnerberger S, Haub S, Bischoff SC, Bergheim I. Toll-like receptor 4 is involved in the development of fructose-induced hepatic steatosis in mice. *Hepatol Baltim Md*. 2009 Oct;50(4):1094–104.
182. Payne AN, Chassard C, Lacroix C. Gut microbial adaptation to dietary consumption of fructose, artificial sweeteners and sugar alcohols: implications for host-microbe interactions contributing to obesity. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2012 Sep;13(9):799–809.
183. Tappy L, Lê KA, Tran C, Paquot N. Fructose and metabolic diseases: new findings, new questions. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2010 Dec;26(11-12):1044–9.
184. Carvalho CR, Bueno AA, Mattos AM, Biz C, de Oliveira C, Pisani LP, et al. Fructose alters adiponectin, haptoglobin and angiotensinogen gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Nutr Res N Y N*. 2010 Sep;30(9):644–9.
185. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaïs CA, Maza O, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* [Internet]. 2014 Sep 17 [cited 2014 Sep 18];advance online publication. Available from: <http://www.nature.com/gate2.inist.fr/nature/journal/vaop/ncurrent/full/nature13793.html>
186. Martinez-Medina M, Denizot J, Dreux N, Robin F, Billard E, Bonnet R, et al. Western diet induces dysbiosis with increased *E coli* in CEABAC10 mice, alters host barrier function favouring AIEC colonisation. *Gut*. 2014 Jan;63(1):116–24.
187. Sghir A, Chow JM, Mackie RI. Continuous culture selection of bifidobacteria and lactobacilli from human faecal samples using fructooligosaccharide as selective substrate. *J Appl Microbiol*. 1998 Oct;85(4):769–77.
188. Robbins GB, Lewis KH. Fermentation of Sugar Acids by Bacteria. *J Bacteriol*. 1940 Apr;39(4):399–404.
189. Guzman JR, Conlin VS, Jobin C. Diet, microbiome, and the intestinal epithelium: an essential triumvirate? *BioMed Res Int*. 2013;2013:425146.
190. Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijis I, Eeckhaut V, et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2014 Aug;63(8):1275–83.
191. Mortensen PB, Nordgaard-Andersen I. The dependence of the in vitro fermentation of dietary fibre to short-chain fatty acids on the contents of soluble non-starch polysaccharides. *Scand J Gastroenterol*. 1993 May;28(5):418–22.
192. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*. 2013 Aug 2;341(6145):569–73.
193. Le Leu RK, Young GP, Hu Y, Winter J, Conlon MA. Dietary red meat aggravates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice whereas resistant starch attenuates inflammation. *Dig Dis Sci*. 2013 Dec;58(12):3475–82.
194. Lepage P, Häslér R, Spehlmann ME, Rehman A, Zvirbliene A, Begun A, et al. Twin study indicates loss of interaction between microbiota and mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2011 Jul;141(1):227–36.
195. Manichanh C, Borruel N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012 Oct;9(10):599–608.

196. Slimani N, Deharveng G, Unwin I, Southgate DAT, Vignat J, Skeie G, et al. The EPIC nutrient database project (ENDB): a first attempt to standardize nutrient databases across the 10 European countries participating in the EPIC study. *Eur J Clin Nutr.* 2007 Sep;61(9):1037–56.
197. Prynne CJ, Paul AA, Mishra GD, Greenberg DC, Wadsworth MEJ. Changes in intake of key nutrients over 17 years during adult life of a British birth cohort. *Br J Nutr.* 2005 Sep;94(3):368–76.
198. Martínez ME, Marshall JR, Sechrest L. Invited commentary: Factor analysis and the search for objectivity. *Am J Epidemiol.* 1998 Jul 1;148(1):17–9.
199. Jacques PF, Tucker KL. Are dietary patterns useful for understanding the role of diet in chronic disease? *Am J Clin Nutr.* 2001 Jan;73(1):1–2.
200. Newby PK, Weismayer C, Akesson A, Tucker KL, Wolk A. Long-term stability of food patterns identified by use of factor analysis among Swedish women. *J Nutr.* 2006 Mar;136(3):626–33.
201. Borland SE, Robinson SM, Crozier SR, Inskip HM, SWS Study Group. Stability of dietary patterns in young women over a 2-year period. *Eur J Clin Nutr.* 2008 Jan;62(1):119–26.
202. Hu FB, Rimm E, Smith-Warner SA, Feskanich D, Stampfer MJ, Ascherio A, et al. Reproducibility and validity of dietary patterns assessed with a food-frequency questionnaire. *Am J Clin Nutr.* 1999 Feb;69(2):243–9.
203. Charvat H, Bossard N, Daubisse L, Binder F, Belot A, Remontet L. Probabilities of dying from cancer and other causes in French cancer patients based on an unbiased estimator of net survival: a study of five common cancers. *Cancer Epidemiol.* 2013 Dec;37(6):857–63.
204. Rashtak S, Khaleghi S, Pittelkow MR, Larson JJ, Lahr BD, Murray JA. Isotretinoin exposure and risk of inflammatory bowel disease. *JAMA Dermatol.* 2014 Dec;150(12):1322–6.
205. Başak PY, Cetin ES, Gürses I, Ozseven AG. The effects of systemic isotretinoin and antibiotic therapy on the microbial floras in patients with acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2013 Mar;27(3):332–6.

ANNEXES

Annexe A : Isotrétinoïne et risque de MICI : actes de chirurgie « traceurs » utilisés en analyse de sensibilité

Code CCAM	Acte
HGCA004	Entérostomie ou colostomie cutanée de protection, au cours d'une résection intestinale avec rétablissement de la continuité
HGFA003	Résection segmentaire unique de l'intestin grêle sans rétablissement de la continuité, en dehors de l'occlusion, par laparotomie
HGFA004	Résection segmentaire multiple de l'intestin grêle, par laparotomie
HGFA005	Résection segmentaire unique de l'intestin grêle pour occlusion, par laparotomie
HGFA007	Résection segmentaire unique de l'intestin grêle avec rétablissement de la continuité, en dehors de l'occlusion, par laparotomie
HGFC014	Résection segmentaire unique de l'intestin grêle sans rétablissement de la continuité, en dehors de l'occlusion, par coelioscopie
HGFC016	Résection segmentaire multiple de l'intestin grêle, par coelioscopie
HGFC021	Résection segmentaire unique de l'intestin grêle avec rétablissement de la continuité, en dehors de l'occlusion, par coelioscopie
HGMA005	Rétablissement secondaire de la continuité digestive après résection de l'intestin grêle, par laparotomie
HHFA002	Colectomie gauche avec libération de l'angle colique gauche, avec rétablissement de la continuité, par coelioscopie ou par laparotomie avec préparation par coelioscopie
HHFA004	Colectomie totale avec conservation du rectum, avec anastomose iléo rectale, par coelioscopie ou par laparotomie avec préparation par coelioscopie
HHFA005	Colectomie totale avec conservation du rectum, sans rétablissement de la continuité, par coelioscopie ou par laparotomie avec préparation par coelioscopie
HHFA006	Colectomie gauche avec libération de l'angle colique gauche, avec rétablissement de la continuité, par laparotomie
HHFA008	Colectomie droite avec rétablissement de la continuité, par coelioscopie ou par laparotomie avec préparation par coelioscopie
HHFA009	Colectomie droite avec rétablissement de la continuité, par laparotomie
HHFA010	Colectomie gauche sans libération de l'angle colique gauche, avec rétablissement de la continuité, par coelioscopie ou par laparotomie avec préparation par coelioscopie

HHFA014	Colectomie gauche sans libération de l'angle colique gauche, sans rétablissement de la continuité, par laparotomie
HHFA017	Colectomie gauche sans libération de l'angle colique gauche, avec rétablissement de la continuité, par laparotomie
HHFA018	Colectomie transverse, par laparotomie
HHFA021	Colectomie totale avec conservation du rectum, sans rétablissement de la continuité, par laparotomie
HHFA022	Colectomie totale avec conservation du rectum, avec anastomose iléo rectale, par laparotomie
HHFA023	Colectomie transverse, par cœlioscopie ou par laparotomie avec préparation par cœlioscopie
HHFA024	Colectomie gauche avec libération de l'angle colique gauche, sans rétablissement de la continuité, par laparotomie
HHFA026	Colectomie droite sans rétablissement de la continuité, par laparotomie
HHFA028	Coloproctectomie totale avec anastomose iléo anale, par coelioscopie ou par laparotomie avec préparation par coelioscopie
HHFA029	Coloproctectomie totale sans rétablissement de la continuité, par cœlioscopie ou par laparotomie avec préparation par cœlioscopie
HHFA030	Coloproctectomie totale sans rétablissement de la continuité, par laparotomie
HHFA031	Coloproctectomie totale avec anastomose iléo anale, par laparotomie
HHMA003	Rétablissement secondaire de la continuité digestive après colectomie, par laparotomie
HHMC001	Rétablissement secondaire de la continuité digestive après colectomie, par cœlioscopie
HJFA002	Résection recto sigmoïdienne avec anastomose colorectale infra-péritonéale, par laparotomie
HJFA004	Résection recto sigmoïdienne avec anastomose colorectale intra-péritonéale, par cœlioscopie ou par laparotomie avec préparation par cœlioscopie
HJFA005	Amputation du rectum, par abord périnéal
HJFA006	Résection recto sigmoïdienne par laparotomie, avec anastomose colo anale par voie anale ou par abord trans-sphinctérien
HJFA007	Amputation du rectum, par laparotomie et par abord périnéal
HJFA012	Proctectomie secondaire par laparotomie avec anastomose iléo anale par voie trans-anale, après colectomie totale initiale
HJFA017	Résection recto sigmoïdienne par cœlioscopie ou par laparotomie avec préparation par cœlioscopie, avec anastomose colo anale par voie anale
HJFA019	Amputation du rectum, par cœlioscopie ou par laparotomie avec préparation par cœlioscopie et par abord périnéal

HJFC023	Proctectomie secondaire par coelioscopie avec anastomose iléo anale par voie trans-anale, après colectomie totale initiale
HGCA004	Entérostomie ou colostomie cutanée de protection, au cours d'une résection intestinale avec rétablissement de la continuité

Annexe B Isotrétinoïne et risque de MICI : odds ratios de RCH et de MC selon l'exposition à l'isotrétinoïne : analyse stratifiée selon le délai entre le début de l'exposition et le diagnostic de la maladie

Délai entre le début de l'exposition et la maladie	MICI * (n=7 593)	RCH (n= 3 187)	MC (n= 4 397)
≤ 6 mois			
Nombre de cas	5	3	2
Odds ratio ajusté** (IC95%)	0,58 (0,37- 0,92)	1,02 (0,56 -1,84)	0,39 (0,20-0,76)
> 6 mois			
Nombre de cas	21	12	9
Odds ratio ajusté** (IC95%)	0,64 (0,25-1,65)	1,22 (0,38-4,00)	0,39 (0,09-1,61)
p d'homogénéité	0,85	0,79	0,99

*. Dans le groupe MICI sont inclus les cas de MC de RCH et de colite indéterminée.

** obtenu par une régression logistique conditionnelle sur l'âge, le sexe et l'année de recrutement et ajusté sur l'âge et le sexe

Annexe C : Isotrétinoïne et risque de MICI : comparaison des caractéristiques des cas de MICI inclus par rapport aux données du registre EPIMAD

	DONNEES SNIIRAM (2009-2010)	REGISTRE EPIMAD (1988-2007)
MC (n)	4 397	7 409
Taux d'incidence	5/100 000	6.4/100 000
Age médian en années (Interquartile range)	31 (22-47)	26 (20-38)
Nombre de femmes n (%)	2 528 (58)	4180 (56)
RCH (n)	3 187	4 643
Taux d'incidence	3,5/100 000	4/100 000
Age médian en années (Interquartile range)	40 (28-55)	35 (26-47)
Nombre de femmes n (%)	1 525 (48)	2 077 (45)

Annexe D : Isotrétinoïne et risque de MICI : comparaison des consommations médicamenteuses des cas de MICI inclus par rapport aux données de la cohorte CESAME

	DONNEES SNIIRAM (2009-2010) (n=7 593)	COHORTE CESAME (Mai 2004-Juin2005) (n=19 846)
Thiopurines n (%)	1 838 (24)	5 867 (30)
Méthotrexate n (%)	131 (2)	694 (3)
Anti-TNF n (%)	3 187 (7)	925 (5)

Annexe E : Profils alimentaires et risque de MICI : compositions des groupes d'aliments

Groupe d'aliments	Aliments
Produits sucrés/confiseries	Sucre, miel, confiture, glaces, sorbets, confiseries
Sodas	Boissons gazeuses (sucrées ou avec édulcorants), sirops
Légumes	Légumes à feuilles, légumes à fruits, tubercules, choux, salades, champignons, oignons, ail
Legumineuses	Soja, arachide, pois, lentilles, fève, luzerne
Fruits	
Pomme de terre	Pomme de terre, autres tubercules
Produits de la mer « frais »	Poissons, coquillages, crustacées, mollusques
Produits de la mer transformés	
Oeufs	
Viande rouge ou transformée	Viande rouge : bœuf, porc, mouton, cheval Produits transformés : charcuterie, abats
Viande blanche	Volailles, lapin
Produits laitiers	Lait, fromages, creme
Huile de friture	Huile de palme, d'arachide
Autres huiles végétales	Huile d'olive, de tournesol, de colza, de soja, de maïs, de noix
Beurre	
Autres graisses animales	
Margarine	
Sauces	Ketchup, mayonnaise, autres

Céréales	Pâtes, riz, autres graines, fibres semoules, pain, viennoiserie
Noix et graines	Noix, noisettes, noix de coco, graines, arachide
Jus de fruits et légumes	
Gateaux et biscuits	Gateaux, biscuits, pâtisseries
Café	
Thé	
Alcool**	Vin, bière, cidre, spiritueux, liqueurs

Annexe F Codes CIP/UCD et classes ATC des thiopurines et anti-TNF étudiés

Nom_médicament

	CIP	UCD	PHA_ATC_L07
HUMIRA 40MG/0,8ML SOL INJ STYLO 2/,8 ML	3780145	9307562	ADALIMUMAB
HUMIRA 40MG/0,8ML SOL INJ SER 2/,8 ML	3622305	9251092	ADALIMUMAB
HUMIRA 40MG/0,8ML SOL INJ PEDIAT 2/,8 ML	4185172	9368664	ADALIMUMAB
REMICADE 100 mg poudre pour perfusion en flacon de 20 ml		9213737	INFLIXIMAB
AZATHIOPRINE TVC 50MG CPR 100	3792007	9302659	AZATHIOPRINE
AZATHIOPRINE MYL 50MG CPR 100	3545131	9227797	AZATHIOPRINE
IMUREL 50MG CPR PELLICULE 100	3641490	9270847	AZATHIOPRINE
AZATHIOPRINE EG 50MG CPR 100	3854990	9318353	AZATHIOPRINE
IMUREL 50MG CPR SECABLE 100	3052500	9046044	AZATHIOPRINE
IMUREL 25MG CPR PELLICULE 50	3641432	9270729	AZATHIOPRINE
AZATHIOPRINE IVX 50MG CPR 100	3740938	9287167	AZATHIOPRINE
PURINETHOL 50MG CPR 25	3088194		MERCAPTOPURINE
PURINETHOL 50MG CPR 25	3643112	9077352	MERCAPTOPURINE

Annexe G : Identification des co-morbidités d'intérêt dans le SNIIRAM

- Diabète (traitement par antidiabétique dans les 6 mois précédents)
- HTA (traitement par antihypertenseur dans les 6 mois précédents)
- hyperlipidémie (traitement par hypolipémiant dans les 6 mois précédents)
- Cardiopathie sévère (codes diagnostics I05-09, I20-25, I34-37, I42-43, I50 dans les ALD ou le PMSI, avant la date index)
- Insuffisance respiratoire sévère (codes diagnostics J40-J47, J60-J70, J82-J84, J96.1, J99 en DP dans le PMSI l'année précédant la date index ou code ICD-10 J96 dans les ALD avant la date index)
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral (codes diagnostics I60-I69 dans les ALD ou le PMSI, avant la date index)
- Insuffisance rénale chronique sévère (codes diagnostics N18.4-N18.5 dans les ALD ou le PMSI ou séance de dialyse, avant la date index)
- Obésité (codes diagnostics E66 dans le PMSI, avant la date index)

Les comorbidités précédentes sont définies à partir des tables de comorbidités du SNIIRAM et/ou des DP/DR/DAS lors d'un séjour hospitalier.

Annexe H : Codes CIM-10 retenus pour l'identification des événements d'intérêt

	Cancers solides	Tumeurs à evolution imprevisible	Tumeurs in situ
Lymphomes	C81	D477	
	C82	D479	
	C83		
	C84		
	C85		
	C86		
Hemopathie -Maligne	C88		
	C90	D45	
	C91	D46	
	C92	D47	
	C93		
	C94		
	C95		
	C96		
Cancers appareils digestifs	C15	D371	D001
	C16	D372	D002
	C17	D373	D01
	C18	D374	
	C19	D375	
	C20	D376	

	C21	D377	
	C22	D379	
	C23	D484	
	C24		
	C25		
	C26 (sauf C268)		
Cancers liés au tabac	C0	D37	D000
	C10	D38	D02
	C11		
	C12		
	C13		
	C14		
	C3		
	C45		
	C780		
	C781		
	C782		
	C783		
Cancers de la peau	C43	D485	D04
	C44		D03
	C46		
	C792		
Cancers de la femme	C50	D39	D05
	C51	D486	D06
	C53		D070
	C54		D071
	C55		D072
	C56		D073
	C57		
	C58	N87	
Cancers de l'homme	C60	D40	D074
	C61		D075
	C62		D076
	C63		
Cancers du tractus urinaire	C64	D41	D090
	C65		D091
	C66		
	C67		
	C68		
Cancer os et tissus mous	C40	D48	
	C41		
	C49		
Cancer système nerveux central	C70	D42	
	C71	D43	

	C72	D443	
	C751	D4440	
Tumeurs Thyroïde	C73	D44	D093
Cancers secondaires	C77		
	C78		
	C79		
	C47	D42	
	C48	D43	D097
	C69	D44	D099
Cancers autres	C74	D480	
	C76	D481	
	C80	D482	
	C268	D483	
	C75	D487	
		D489	

see related editorial on page 570

Isotretinoin and Risk of Inflammatory Bowel Disease: A French Nationwide Study

Antoine Racine, MD^{1,2}, Anne Cuerq, MSc³, Anne Bijon, MSc², Philippe Ricordeau, MD³, Alain Weill, MD³, Hubert Allemand, MD, PhD³, Olivier Chosidow, MD, PhD⁴, Marie-Christine Boutron-Ruault, MD² and Franck Carbonnel, MD, PhD^{1,2}

- OBJECTIVES:** Isotretinoin, a drug widely prescribed for severe acne, has been suspected to increase the risk of ulcerative colitis (UC), but data are conflicting. To further examine the association between isotretinoin use and risk for UC and Crohn's disease (CD), we conducted a large nationwide case-control study in France.
- METHODS:** We used information from the National Health Insurance system for all French people covered by the general scheme between 1 January 2008 and 31 December 2010, totaling over 50 million individuals (i.e., 76% of the whole French population). All incident claims for UC and CD and all medical drug reimbursements were automatically recorded in the database. For each case, four controls were matched on age, gender, year of enrollment, and follow-up duration. The association between isotretinoin use and UC or CD claim was estimated by conditional logistic regression.
- RESULTS:** We included 7,593 cases of inflammatory bowel disease (IBD; 3,187 UC, 4,397 CD, and 9 indeterminate colitis) and 30,372 controls; among them, 26 cases (0.3%) (15 UC (0.5%) and 11 CD (0.3%)) and 140 controls (0.4%) were exposed to isotretinoin. Isotretinoin exposure was not associated with an increased risk for UC (odds ratio (OR)=1.36 (95% confidence intervals (CI): 0.76, 2.45)) but was associated with a decreased risk for CD (OR=0.45 (95% CI: 0.24, 0.85)), *P* value for homogeneity between UC and CD=0.001. Results were similar in analyses restricted to individuals below the age of 40 years, to cases with colonoscopy or intestinal surgery, or when adjusting for other acne treatments.
- CONCLUSIONS:** In this population-based case-control study, isotretinoin use was not associated with increased UC risk but was associated with a decreased CD risk. This study provides reassuring data for people using isotretinoin.

Am J Gastroenterol 2014; 109:563–569; doi:10.1038/ajg.2014.8; published online 18 February 2014

INTRODUCTION

Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are chronic inflammatory intestinal bowel diseases (IBD) characterized by an abnormal composition of the intestinal microbiota, a deregulated activation of intestinal cellular immunity, and an overproduction of pro-inflammatory cytokines (1,2). There appears to be no single etiology for these diseases but rather predisposing genetic and environmental factors (3–5). Prospective cohort studies have shown that drugs such as antibiotics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and hormone therapy are associated with an increased risk for IBD (6–9). Isotretinoin, a vitamin A analog prescribed in

severe acne, has also been suspected to increase the risk for IBD. Several cases of IBD following prescription of isotretinoin have been reported (10). One case-control study found a positive association between isotretinoin and UC (11). However, this was not confirmed in other studies (12–14) and a potential confounding effect of tetracycline antibiotics used to treat acne has been suggested (15). This issue is important. Indeed, isotretinoin is widely prescribed to treat severe acne; physicians and patients should be informed of the increased risk of IBD, if it exists. Moreover, the discovery of a new environmental factor may add to the understanding of the etiological puzzle of IBD and may possibly lead to

¹Department of Gastroenterology, University Hospital of Bicêtre, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Université Paris-Sud, Le Kremlin Bicêtre, France;

²INSERM, UMRS 1018, Team 9, Centre for Research in Epidemiology and Population Health, Institut Gustave Roussy, Université Paris-Sud, Villejuif, France;

³Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, Paris, France; ⁴Department of Dermatology, Hôpital Henri-Mondor, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Université Paris Est Créteil Val de Marne, Créteil, France. **Correspondence:** Antoine Racine, MD, Department of Gastroenterology, University Hospital of Bicêtre, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, 78 rue du Général Leclerc, 94 275 Le Kremlin Bicêtre, France. E-mail: antoine_racine@yahoo.fr

Received 2 May 2013; accepted 3 December 2013

new therapeutic pathways. Therefore, to further evaluate the association between isotretinoin intake and IBD risk, we performed a nationwide case-control study using two large French databases of the National Health Insurance (NHI) system.

METHODS

Study design

We conducted a case-control study using administrative claims obtained from two large databases of the French NHI system, the health reimbursement database (SNIIRAM, *Système National Inter-Régime de l'Assurance Maladie*) and the hospital discharge database (*Programme de Médicalisation des Systèmes d'information*), both of which include all people insured by the general scheme of the NHI. In France, the general scheme covers all salaried workers and their families, accounting for 50 million people (i.e., 76% of the French population) (16). The database has already been used to study a geographical mapping of IBD in France (17,18). The NHI information system (SNIIRAM) contains individualized, anonymous, and comprehensive data on all reimbursements for the patients' health expenditures (19), including medical drugs as well as outpatient medical and nursing care, prescribed or performed by health-care professionals from both public and private practices (universal coverage).

Study population

Cases. In France, UC and CD are two of the 29 long-term diseases (LTD) with full reimbursement of care. For a patient to be attributed an LTD status, the physician in charge must fill in a detailed form that provides date and criteria of diagnosis; the file is then reviewed by NHI medical authorities for approval. Cases of the present study were individuals covered by the general NHI scheme with LTD status attribution for incident CD or UC between 1 January 2009 and 31 December 2010 within the whole French territory, and included both inpatients and outpatients. Cases were defined according to the International Classification of Diseases, 10th edition (ICD-10; www.who.int/classifications/icd/en/), as UC (ICD code K51), CD (ICD code K50), or indeterminate colitis (IC; ICD code both K50 and K51). In the analyses, to consider a potential delay between diagnosis and registration in the LTD database we also excluded cases with at least one reimbursement claim for 5-aminosalicylate, steroids, thiopurines, methotrexate, or anti-tumor necrosis factor monoclonal antibodies recorded before the date of LTD attribution.

Controls. Controls were individuals covered by the general scheme during the study period and with no IBD claim. In order to ensure comparability with cases and avoid misclassification of the disease status, we excluded controls with at least one drug reimbursement claim of 5-aminosalicylate, steroids, thiopurines, methotrexate, or anti-tumor necrosis factor monoclonal antibodies recorded in the year before recruitment. For each case, we randomly selected four controls matched for gender, year of birth, year of recruitment (2009 or 2010), and follow-up duration.

Data collection

Between 1 January 2008 and 31 December 2010, for all included in- and outpatients, all drug reimbursements as well as all medical and surgical procedures (Mutual Classification of Medical Procedure; CCAM 23rd edition) were comprehensively recorded in the SNIIRAM database. Drug exposure was recorded in the calendar year preceding the date of diagnosis for cases and the date of inclusion for controls. Hence, the index date was 1 January 2008 for participants included in 2009 and 1 January 2009 for those included in 2010. For each drug claim, national drug code (CIP7), generic name, date of dispensation, dosage, and quantity were collected.

Isotretinoin exposure

Isotretinoin reimbursements recorded in the calendar year before IBD diagnosis for cases and the matched date for controls were identified using the national drug code for all preparations. Exposure was assessed between January 1st Year₋₁ and diagnosis date Year₀; thus, duration of exposure assessment ranged between 12 and 24 months. Isotretinoin use was first considered as a dichotomous variable (never/ever). We subsequently examined duration of exposure (in days), cumulative dose (mg), and daily dose (mg). Duration of use was calculated as the sum of the number of days supplied through all reimbursements. Cumulative dose was calculated as the sum of the quantities through all reimbursements. Mean daily dose was calculated as cumulative dose over duration.

Exposure to other acne treatments

Exposures to topical retinoids, oral tetracycline, erythromycin, and other treatments such as oral zinc supplementation or oral contraceptives prescribed in case of acne (cyproterone acetate or norgestimate) in the year before enrollment were considered as dichotomous variables (ever/never).

Statistical analysis

Main analysis. We compared distributions between cases and controls for each variable, except for variables used for matching, with the Pearson χ^2 -test for categorical variables and the Wilcoxon test for continuous variables. We investigated associations between isotretinoin exposure and diagnosis separately for UC and CD, with conditional logistic regression matched on age (continuous), gender, year of enrollment (2009/2010), and follow-up duration in order to estimate odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI). We additionally adjusted models on topical retinoid and tetracycline or erythromycin uses (ever/never) in order to consider potential confounding by other acne treatments. Comparison of ORs between UC and CD were performed by the Wald χ^2 -test of homogeneity. Potential interactions between gender and isotretinoin were explored by adding an interaction term to the models. Subsequent analyses were performed stratifying on cumulative dose (<median/ \geq median), daily dose (<median/ \geq median), and duration of use (<median/ \geq median). Test for trend with dose and duration of use was computed by adding dose or duration as a continuous variable in the models.

Table 1. Characteristics of the cases and controls

	IBD ^a (n=7,593)	Controls (n=30,372)	UC (n=3,187)	Controls (n=12,748)	CD (n=4,397)	Controls (n=17,588)
Age at inclusion, median (IQR), years	35 (24–51)	35 (24–51)	40 (28–55)	40 (28–55)	31 (22–47)	31 (22–47)
Women, no. (%)	4057 (53)	16228 (53)	1525 (48)	6100 (48)	2528 (58)	10112 (58)
Exposed to acne treatment no. (%) ^b	302 (3.9)	1170 (3.8)	126 (3.9)	402 (3.1)	176 (4.0)	763 (4.3)
Topical retinoids	174 (2.3)	579 (1.9)	74 (2.3)	215 (1.7)	100 (2.3)	361 (2.1)
Oral antibiotics ^c	86 (1.1)	361 (1.2)	29 (1.0)	109 (0.8)	57 (1.3)	251 (1.4)
Isotretinoin	26 (0.3)	140 (0.4)	15 (0.5)	44 (0.3)	11 (0.2)	96 (0.5)
Others ^d	16 (0.2)	90 (0.3)	8 (0.2)	34 (0.3)	8 (0.2)	55 (0.3)

CD, Crohn's disease; IBD, inflammatory bowel disease; IQR, interquartile range; UC, ulcerative colitis.

^aIBD cases include CD, UC, and indeterminate colitis (N=9). No patient with indeterminate colitis was exposed to acne treatment.^bDefined as the use of at least one medication for the treatment of acne 1 year prior to inclusion.^cDefined as at least one prescription of oral tetracycline or erythromycin concomitant to topical retinoids.^dDefined as at least one prescription of oral zinc supplementation or oral contraceptives including cyproteron acetate or norgestimate concomitant to topical retinoids.

Sensitivity analyses. As isotretinoin is mostly used to treat acne in young people, we first restricted analyses to the subgroup of individuals aged <40 years. In a second sensitivity analysis, we considered only cases in whom intestinal endoscopy or surgery had been performed during the calendar year of LTD for IBD claim. In a third sensitivity analysis, and in order to avoid potential confounding by oral antibiotics used to treat acne, we excluded people exposed to these medications in the year before recruitment.

All tests were two-sided and statistical significance (*P* value) was set at the 5% level. All analyses were performed using SAS, version 9.2, software (SAS Institut, Cary, NC).

RESULTS

Characteristics of the study population

Overall, 7,593 incident IBD cases (3,187 UC, 4,397 CD, and 9 IC) and 30,372 controls were included in our study. Characteristics of the participants are presented in **Table 1**. UC cases were older and less frequently female (*P*<0.001) compared with CD cases. In the year before enrollment, the proportion of subjects exposed to some type of acne treatment was similar in cases and controls (*P*=0.58). Exposure to isotretinoin was registered in 15 UC cases (0.5%), 11 CD cases (0.3%), and 140 controls (0.4%). Characteristics of participants exposed to isotretinoin are presented in **Table 2**. There was no statistically significant difference between cases and controls exposed to isotretinoin with respect to age and duration or dose of isotretinoin treatment.

Main analysis

Isotretinoin exposure was not associated with overall IBD (OR=0.74, 95% CI: 0.49, 1.13) or UC risk (OR=1.36, 95% CI: 0.76, 2.45) but was inversely associated with CD risk (OR=0.45, 95% CI: 0.24, 0.85) (**Table 3**). The difference between CD and UC was statistically significant ($P_{\text{homogeneity}}=0.001$). There was no effect modification by gender ($P_{\text{interaction}}=0.34$). Additional

Table 2. Characteristics of patients exposed to isotretinoin

	UC (n=15)	CD (n=11)	Controls (n=140)
Age at inclusion, median (IQR), years	25 (19–37)	22 (19–29)	23 (18–27)
Women, N (%)	6 (40)	4 (36)	71 (51)
Median duration of use, (IQR), days	120 (30–180)	120 (30–180)	90 (60–150)
Median cumulative dose, (IQR), mg	4,500 (1,200–7,800)	3,600 (750–6,000)	3,525 (1,500–5,400)
Median daily dose, (IQR), mg	27 (20–38)	29 (12–40)	30 (26–40)
Median time between exposure and diagnosis (IQR), days ^a	437 (208–553)	432 (269–486)	

CD, Crohn's disease; IBD, inflammatory bowel disease; IQR, interquartile range; UC, ulcerative colitis.

^aDefined as time between the date of first isotretinoin use and the date of disease long-term disease status.

adjustment on other acne treatments did not change the results (data not shown). There was no statistically significant dose-effect relationship between daily dose, cumulative dose, or total duration of isotretinoin use, and either CD or UC risk (**Table 3**).

Sensitivity analyses

Results were similar in the sensitivity analyses—i.e., restricting analyses to participants aged <40 years or to participants not exposed to oral antibiotics used to treat acne (tetracycline or erythromycin). We also confirmed our results using a more stringent case definition—i.e., requiring at least one intestinal endoscopy or surgery procedure in the year prior to IBD claim (**Table 4**).

Table 3. Odds ratios (95% CI) for inflammatory bowel disease, UC, and CD in relation to isotretinoin exposure

	Controls (n=30,372)	IBD* (n=7,593)	UC (n=3,187)	CD (n=4,397)
No isotretinoin use ^a , no. (%)	30232 (99.5)	7567 (99.7)	3172 (99.5)	4386 (99.7)
Isotretinoin use ^a , no. (%)	140 (0.4)	26 (0.3)	15 (0.5)	11 (0.3)
Odds ratio ^c (95% CI) <i>P</i> _{homogeneity} between UC and CD	Ref. 0.001	0.74 (0.49–1.13)	1.36 (0.76–2.45)	0.45 (0.24–0.83)
Daily dose				
Unexposed	Ref.	1.00	1.00	1.00
≤ 30 mg	Ref.	0.82 (0.47–1.43)	1.80 (0.82–3.95)	0.45 (0.19–1.04)
> 30 mg	Ref.	0.66 (0.35–1.24)	1.00 (0.41–2.45)	0.46 (0.18–1.17)
<i>P</i> trend		0.61	0.33	0.95
Cumulative dose				
Unexposed	Ref.	1.00	1.00	1.00
≤ 3,600 mg	Ref.	0.60 (0.31–1.16)	1.20 (0.48–2.99)	0.34 (0.12–0.94)
> 3,600 mg	Ref.	0.87 (0.51–1.50)	1.50 (0.70–3.23)	0.56 (0.25–1.25)
<i>P</i> trend		0.38	0.71	0.44
Total duration				
Unexposed	Ref.	1.00	1.00	1.00
≤ 90 days	Ref.	0.54 (0.28–1.05)	0.95 (0.36–2.53)	0.38 (0.15–0.924)
> 90 days	Ref.	0.97 (0.56–1.67)	1.74 (0.83–3.65)	0.55 (0.23–1.30)
<i>P</i> trend		0.18	0.34	0.54

CD, Crohn's disease; IBD, inflammatory bowel disease; UC, ulcerative colitis.

*IBD cases include CD, UC and indeterminate colitis (*N*=9). No patient with indeterminate colitis was exposed to acne treatment.^aDuring the year prior the index date.^cOdds ratios were obtained by a conditional logistic regression models adjusting for age (continuous), gender, and year of enrollment.

DISCUSSION

In this study, we used an administrative database that records all drug reimbursements and medical as well as surgical procedures regarding IBD claims for the 50 million people insured by the general scheme in France. The database is particularly adapted to investigate the effects of uncommon exposures such as isotretinoin. We found no association between isotretinoin exposure and UC risk but, unexpectedly, an inverse association with CD risk. Neither dose, duration of exposure nor exposure to other acne treatments such as oral antibiotics modified the results, which were confirmed when using a stricter definition of IBD—i.e., patients who had undergone a colonoscopy or intestinal surgical procedure. Results were similar in men and women, which rules out a potential confounding effect of the contraceptive pill systematically prescribed in women to prevent the teratogenic effects of isotretinoin.

Apart from ours, four studies assessed the risk for IBD in relation to isotretinoin exposure. In a case–control study performed in the US, Crockett *et al.* (11) found a more than fourfold increased UC risk associated with isotretinoin use, but a nonstatistically significant inverse association with CD. However, the low incidence rate of IBD observed in that study (2 cases per 100,000 person-years) compared with the expected incidence rate in the US (> 10 cases

per 100,000 person-years (20)) suggests a selection bias. Three other studies did not find any association between isotretinoin use and UC or CD risk (12–14). In three of the four previous studies (11,13,14), case definition relied on IBD code extracted from the physicians' billing records. Our study also relied on administrative claims. Characteristics of our incident cases were similar to those included in previous French cohort studies. Incidence rates, age at diagnosis, and sex ratio were similar to those in the French IBD registry EPIMAD (21), and drug exposure was similar to that in the CESAME study (22) (Appendix 1). Moreover, our database included information on colonoscopy and surgical procedures performed during the study period. This gave us the opportunity to confirm our results using a more stringent definition for IBD cases.

Another critical issue is the delay between disease exposure and disease onset. In the study by Bernstein *et al.* (12), the delay between exposure and disease onset ranged from 88 to 2,339 days. Inclusion of long-lasting exposures may have resulted in diluting a potential effect of isotretinoin exposure. We and others (11,13,14) considered a 1-year period, which is a reasonable time period for a potential trigger effect of the drug. We tested whether a shorter delay (≤ 6 months) between isotretinoin exposure and IBD onset would modify the results and found that it did not (not shown).

Table 4. Odds ratios (95% CI) for inflammatory bowel disease, UC, and CD in relation to isotretinoin exposure in sensitivity analyses

Sensitivity analysis	IBD ^a	UC	CD
<i>Age restricted^b</i>	4,402	1,568	2,829
No isotretinoin use ^c , no. (%)	4,381 (99.5)	1,556 (99.2)	2,820 (99.7)
Isotretinoin use ^c , no. (%)	21 (0.5)	12 (0.8)	9 (0.3)
Odds ratio ^d (95% CI)	0.64 (0.40–1.02)	1.23 (0.64–2.35)	0.39 (0.20–0.78)
<i>Cases with intestinal procedure^e</i>	3,143	1,180	1,960
No isotretinoin use ^c , no. (%)	3,133 (99.7)	1,174 (99.5)	1,956 (99.8)
Isotretinoin use ^c , no. (%)	10 (0.3)	6 (0.5)	4 (0.2)
Odds ratio ^d (95% CI)	0.65 (0.33–1.28)	1.14 (0.46–2.83)	0.39 (0.14–1.11)
<i>Patients non-exposed to acne antibiotic^f</i>	7,507	3,158	4,340
No isotretinoin use ^c , no. (%)	7,481 (99.7)	3,143 (99.5)	4,329 (99.8)
Isotretinoin use ^c , no. (%)	26 (0.3)	15 (0.5)	11 (0.2)
Odds ratio ^d (95% CI)	0.80 (0.52–1.22)	1.40 (0.77–2.54)	0.50 (0.26–0.94)

CD, Crohn's disease; IBD, inflammatory bowel disease; OR, odds ratio; UC, ulcerative colitis.

^aIBD cases include CD, UC and indeterminate colitis (N=9). No patient with indeterminate colitis was exposed to acne treatment.^bResults after restricting age of cases and controls to peak age of isotretinoin use: 12–40 years (CD=2,758, UC=1,503, and controls=17,060).^cDuring the year prior to the index date.^dOdds ratio were obtained by a conditional logistic regression models adjusting for age (continuous), gender, and year of enrollment.^eResults after including only IBD cases with at least one colonoscopy or an intestinal surgery procedure before diagnosis (CD=2,829 and UC=1,669).^fResults after restricting analysis to cases and controls not exposed to antibiotics used to treat acne (CD=4,340, UC=3,158, and controls=30,011).

It has been suggested that tetracycline (11) or acne itself (9) may confound the relationship between isotretinoin exposure and IBD risk. In our study, the comprehensiveness of drug reimbursement enabled us to control for tetracycline and topical acne treatments. Neither of these modified the relationship between IBD risk and isotretinoin use. Similarly to previous studies, we were unable to control for smoking, which is an important environmental factor involved in IBD risk (23–25). However, there is no known association between smoking and acne (19,26,27); therefore, smoking is unlikely to have confounded the relationship between isotretinoin use and IBD risk.

We found heterogeneous associations between IBD risk and isotretinoin use as it was inversely associated with CD risk but not associated with UC risk. To investigate a potential bias that could distort the association between isotretinoin and CD, we performed several sensitivity analyses, but results were very stable. As CD diagnosis can be difficult and/or delayed, we used a more stringent definition of cases that relied on diagnostic procedures such as colonoscopy or intestinal surgery, in order to reduce diagnostic bias. We also considered potential confounders such as antibiotic use, or features of exposure (dose, duration). In all analyses, the heterogeneity between UC and CD remained, suggesting a differential association between isotretinoin use and the two major IBDs. Nevertheless, similarly to previously published papers and due to low exposure to isotretinoin in adults, we cannot exclude being underpowered to identify an association with UC, especially in the subgroup of younger subjects. However, such an association would be of limited consequence considering its small magnitude and the low exposure rate to isotretinoin.

Similarly, Crockett *et al.* (11) also found an inverse association between isotretinoin exposure and CD, which did not, however, reach statistical significance. In all other studies, such an inverse association was not observed, although isotretinoin tended to be less strongly associated with CD than with UC risk (13,14). Our findings should be analyzed keeping in mind that immunological mechanisms involved in UC and CD may differ, as demonstrated by different associations with some environmental factors such as tobacco and appendectomy (21).

In vivo, the main endogenous metabolite of vitamin A, (trans)-retinoic acid, allows intestinal dendritic cells to stimulate naïve T cells to become regulatory T cells (Tregs) (28). It also induces the expression of $\alpha 4\beta 7$ gut-homing receptors on T cells (29). Thus, retinoic acid induces Tregs and gut homing so that sufficient anti-inflammatory Tregs reach the intestine. In the SAMPI/YP model of CD, it was found that high vitamin A therapy induced CCR9⁺ $\alpha 4\beta 7$ ⁺ FoxP3⁺ T cells in the intestine, which improved the intestinal inflammation (30). Taken together, both epidemiological and experimental findings suggest that vitamin A metabolites may have beneficial effects in CD. Additional experimentations should investigate a potential beneficial effect of vitamin A metabolites in CD.

In conclusion, this large case-control study suggests that isotretinoin exposure is not associated with an increased risk for UC, whereas it is associated with a decreased risk for CD. The size of the study and the reproducibility of our results in the different subgroups give credibility to our findings. This study is reassuring for both clinicians and adolescents using isotretinoin as an effective treatment for severe acne. More epidemiological and experimental

data are needed to confirm a potential protective effect of vitamin A metabolites in CD.

CONFLICT OF INTEREST

Guarantors of the article: Antoine Racine, MD and Franck Carbonnel, MD, PhD.

Specific author contributions: Racine and Carbonnel had full access to all data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis; study concept and design: Racine, Carbonnel, Boutron-Ruault, Ricordeau, Weill, and Allemand; acquisition of data: Cuerg; analysis and interpretation of data: Racine, Bijon, Carbonnel, Boutron-Ruault, Ricordeau, Weill, and Allemand; drafting the manuscript: Racine, Carbonnel, and Boutron-Ruault; critical revision of the manuscript for important intellectual content: Racine, Carbonnel, Boutron-Ruault, Chosidow, Ricordeau, Weill, and Allemand; statistical analysis: Racine and Bijon; obtained funding: Racine and Carbonnel; administrative, technical, or material support: Racine, Cuerg, Bijon, Carbonnel, Boutron-Ruault, Ricordeau, Weill, and Allemand; study supervisor: Racine, Carbonnel, Boutron-Ruault, Ricordeau, Weill, and Allemand.

Financial support: The study was funded by the "Association Francois Aupetit", which is the French association of IBD patients. The Association Francois Aupetit did not have any role in the study design and conduct, in data collection, management, analysis, and interpretation, and in manuscript preparation, review, or approval.

Potential competing interest: Olivier Chosidow served as consultant for Bailleul Biorga, Pierre Fabre, Anaconda, Bioalliance, Jansen Cilag, Galderma, Astra-Zeneca, Epi France, and Astellas laboratories. He had board membership in studies supported by Roche, Bayer, Basilea, BMS, and GSK Steiffel laboratories. This study represents the opinion of the authors and not those of the French NHI System.

Study Highlights

WHAT IS CURRENT KNOWLEDGE

- ✓ A positive association between isotretinoin use and ulcerative colitis (UC) risk has been suspected but data are conflicting.

WHAT IS NEW HERE

- ✓ Exposure to isotretinoin is not associated with increased UC risk.
- ✓ Exposure to isotretinoin is associated with decreased Crohn's disease (CD) risk.
- ✓ Vitamin A metabolites might promote regulatory T cells with beneficial effect in CD.

REFERENCES

1. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007;448:427–34.
2. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007;369:1627–40.
3. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011;474:307–17.
4. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012;380:1590–605.
5. Ordás I, Eckmann L, Talamini M *et al.* Ulcerative colitis. *Lancet* 2012;380:1606–19.
6. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K *et al.* Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics* 2012;130:e794–803.
7. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES *et al.* Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;156:350–9.
8. Cornish JA, Tan E, Simillis C *et al.* The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2394–400.
9. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN *et al.* Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Gastroenterology* 2012;143:1199–206.
10. Reddy D, Siegel CA, Sands BE *et al.* Possible association between isotretinoin and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1569–73.
11. Crockett SD, Porter CQ, Martin CF *et al.* Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1986–93.
12. Bernstein CN, Nugent Z, Longobardi T *et al.* Isotretinoin is not associated with inflammatory bowel disease: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2774–8.
13. Alhusayen RO, Juurlink DN, Mamdani MM *et al.* Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: A Population-Based Cohort Study. *J Invest Dermatol* 2013;133:907–12.
14. Etminan M, Bird ST, Delaney JA *et al.* Isotretinoin and risk for inflammatory bowel disease: a nested case-control study and meta-analysis of published and unpublished data. *JAMA Dermatol* 2013;149:216–20.
15. Margolis DJ, Fanelli M, Hoffstad O *et al.* Potential association between the oral tetracycline class of antimicrobials used to treat acne and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2610–6.
16. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A *et al.* French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2010;58:286–90.
17. Nerich V, Monnet E, Weill A *et al.* Fine-scale geographic variations of inflammatory bowel disease in France: correlation with socioeconomic and house equipment variables. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:813–21.
18. Nerich V, Jantchou P, Boutron-Ruault M-C *et al.* Low exposure to sunlight is a risk factor for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol* 2011;33:940–5.
19. Firooz A, Sarhangnejad R, Davoudi SM *et al.* Acne and smoking: is there a relationship? *BMC Dermatol* 2005;5:2.
20. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM *et al.* Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46–54. e42; quiz e30.
21. Chouraki V, Savoye G, Dauchet L *et al.* The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988–2007). *Aliment Pharmacol* 2011;33:1133–42.
22. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM *et al.* Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009;374:1617–25.
23. Jones DT, Osterman MT, Bewtra M *et al.* Passive smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2382–93.
24. Cosnes J. What is the link between the use of tobacco and IBD? *Inflamm Bowel Dis* 2008;14 (Suppl 2): S14–5.
25. Cosnes J. Smoking, physical activity, nutrition and lifestyle: environmental factors and their impact on IBD. *Dig Dis* 2010;28:411–7.
26. Capitanio B, Sinagra JL, Ottaviani M *et al.* Acne and smoking. *Dermatoendocrinol* 2009;1:129–35.
27. Rombouts S, Nijsten T, Lambert J. Cigarette smoking and acne in adolescents: results from a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:326–33.
28. Mucida D, Park Y, Cheroutre H. From the diet to the nucleus: vitamin A and TGF-beta join efforts at the mucosal interface of the intestine. *Semin Immunol* 2009;21:14–21.
29. Mora JR, Iwata M, Eksteen B *et al.* Generation of gut-homing IgA-secreting B cells by intestinal dendritic cells. *Science* 2006;314:1157–60.
30. Kang SG, Wang C, Matsumoto S *et al.* High and low vitamin A therapies induce distinct FoxP3+ T-cell subsets and effectively control intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2009;137:1391–402. e1–6.

APPENDIX

Table A1. Characteristics of inflammatory bowel disease cases in France: comparison of the present study with previous French studies

	Present study (2009–2010 <i>n</i> =7,593)	EPIMAD study (1988–2007 <i>n</i> =12,084)
<i>Incidence rate (per 100,000 persons years)</i>		
CD	5	6
UC	3.5	4
<i>Median age (years)*</i>		
CD	31 (22–47)	26 (20–38)
UC	40 (28–55)	35 (26–47)
<i>Women (%)</i>		
CD	58	56
UC	48	45
Treatment of IBD**	This study (2009–2010 <i>n</i> =7593)	CESAME study (2004–2005 <i>n</i> =19 846)
Thiopurines (%)	24	30
Methotrexate (%)	2	3
Anti TNF monoclonal antibodies (%)	7	5
CD, Crohn's disease; IBD, inflammatory bowel disease; TNF, tumor necrosis factor; UC, ulcerative colitis.		
*IBD cases include CD, UC and indeterminate colitis (<i>N</i> =9). No patient with indeterminate colitis was exposed to acne treatment.		
**Interquartile range.		

Decision Letter (IBD-15-0162.R1)

From: meghann@jjeditorial.com

To: antoine_racine@yahoo.fr

CC:

Subject: Inflammatory Bowel Diseases - Decision on Manuscript ID IBD-15-0162.R1

Body: 17-Jun-2015

Dear Dr. Racine,

I am pleased to inform you that your manuscript entitled "Dietary patterns and risk of inflammatory bowel disease in Europe:" has been reviewed and accepted for publication in *Inflammatory Bowel Diseases*(R).

A signed copyright transfer agreement is needed for publication (see attached). Please collect and submit the forms now if you have not already done so. The form should be signed by each co-author and faxed or e-mailed to:

Meghann Knowles
IBD Journal
fax: (919) 287-2768
email: meghann@jjeditorial.com

Thank you again for your contribution to IBD. We look forward to seeing more of your work in the future.

Sincerely,

Dr. Hans Herfarth
Associate Editor, *Inflammatory Bowel Diseases*

Date Sent: 17-Jun-2015

File 1: [* IBD-CTA-2015.pdf](#)



Dietary patterns and risk of inflammatory bowel disease in Europe:

Journal:	<i>Inflammatory Bowel Diseases</i>
Manuscript ID	IBD-15-0162.R1
Wiley - Manuscript type:	Original Research Articles - Clinical
Date Submitted by the Author:	02-Jun-2015
Complete List of Authors:	<p>Racine, Antoine; Inserm, Centre for Research in Epidemiology and Population Health (CESP), U1018, Nutrition, Hormones and Women's Health Team; University Hospital of Bicêtre, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Université Paris-Sud, Department of Gastroenterology</p> <p>Carbonnel, Franck; University Hospital of Bicêtre, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Université Paris-Sud, Department of Gastroenterology; Inserm, Centre for Research in Epidemiology and Population Health (CESP), U1018, Nutrition, Hormones and Women's Health Team</p> <p>Chan, Simon; University of East Anglia, Department of Medicine; Norfolk and Norwich University,</p> <p>Hart, Andrew; University of East Anglia, Department of Medicine; Norfolk and Norwich University,</p> <p>Bueno de Mesquita, Bas; National Institute of Public Health and the Environment, ; Department . of Gastroenterology and Hepatology; Imperial College London, Department of Epidemiology and Biostatistics; Faculty of Medicine, Department of Social & Preventive Medicine</p> <p>Oldenburg, Bas; Department . of Gastroenterology and Hepatology</p> <p>van Schaik, F.D.M.; Department . of Gastroenterology and Hepatology</p> <p>Tjonneland, Anne; Institute of Cancer Epidemiology,</p> <p>Olsen, Anja; Institute of Cancer Epidemiology,</p> <p>Dahm, Christina; Section for Epidemiology,</p> <p>Key, Tim; Cancer Epidemiology Unit,</p> <p>Luben, Robert; Strangeways Research Laboratory,</p> <p>Khaw, Kay-Tee; Strangeways Research,</p> <p>Riboli, Elio; Division of Epidemiology,</p> <p>Grip, Olof; Department of Medicine,</p> <p>Lindgren, Stefan; Department of Clinical Sciences, Medicine</p> <p>Hallmans, Goran; Department of Public Health and Clinical Medicine, Nutritional Research,</p> <p>Karling, Pontus; Umeå University, Department of Public Health and Clinical Medicine</p> <p>Clavel-Chapelon, Francoise; Inserm, Centre for Research in Epidemiology and Population Health (CESP), U1018, Nutrition, Hormones and Women's Health Team,</p> <p>Bergmann, Manuela; Department of Epidemiology,</p> <p>Boeing, Heiner; Department of Epidemiology,</p> <p>Buijsse, Brian; Department of Epidemiology,</p> <p>Kaaks, Rudolf; Division of Clinical Epidemiology,</p>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

	Katzke, Verena; Division of Clinical Epidemiology,, Palli, Domenico; Molecular and Nutritional Epidemiology Unit, Masala, Giovanna; Molecular and Nutritional Epidemiology Unit, Jantchou, Prevost; Sainte Justine University Hospital, Gastroenterology Boutron-Ruault, Marie-Christine; Inserm, Centre for Research in Epidemiology and Population Health (CESP), U1018, Nutrition, Hormones and Women's Health Team,
Keywords:	Epidemiology < Clinical Areas, Nutrition < Clinical Areas

SCHOLARONE™
Manuscripts

For Peer Review

TITLE PAGE

Dietary patterns and risk of inflammatory bowel disease in Europe: results from the EPIC study**Authors:**

Antoine Racine^{1,2}, Franck Carbonnel^{1,2},

Norwich: Simon S.M. Chan³⁻⁴, Andrew R Hart³⁻⁴.

Utrecht: H Bas Bueno-de-Mesquita⁵⁻⁸, Bas Oldenburg⁶, Fiona D M van Schaik⁶

Copenhagen: Anne Tjønneland⁹, Anja Olsen⁹, Christina Catherine Dahm¹⁰,

Oxford: Timothy Key¹¹

Cambridge: Robert Luben¹², Kay-Tee Khaw¹²

London: Elio Riboli¹³

Malmö: Olof Grip¹⁴, Stefan Lindgren¹⁴,

Umea: G Hallmans¹⁵, Pontus Karling¹⁶

France: Françoise Clavel-Chapelon¹

Potsdam: Manuela M Bergman¹⁷, Heiner Boeing¹⁷, Brian Buijsse¹⁷,

Heidelberg: Rudolf Kaaks¹⁸, Verena A Katzke¹⁸

Florence: D. Palli¹⁹, G. Masala¹⁹,

Prevost Jantchou^{1,20} and Marie-Christine Boutron-Ruault¹.

¹ INSERM, Centre for Research in Epidemiology and Population

Health, U1018, Team 9, Institut Gustave Roussy, Université Paris Sud, F-94805, Villejuif, France

² Department of Gastroenterology, University Hospital of Bicêtre, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Université Paris-Sud, Le Kremlin Bicêtre, France

³ Norwich Medical School, Department of Medicine, University of East Anglia, Norwich, United Kingdom

⁴ Norfolk and Norwich University Hospital NHS Trust, Norwich, United Kingdom

⁵ Department. for Determinants of Chronic Diseases (DCD), National Institute for Public Health and the

Environment (RIVM), Bilthoven, The Netherlands

⁶ Department of Gastroenterology and Hepatology, University Medical Centre, Utrecht, The Netherlands,

⁷ Department of Epidemiology and Biostatistics, The School of Public Health, Imperial College London, London, United Kingdom

⁸ Department of Social & Preventive Medicine, Faculty of Medicine, University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia

⁹ Institute of Cancer Epidemiology, Danish Cancer Society, Copenhagen, Denmark

¹⁰ Section for Epidemiology, Department of Public Health, Aarhus University, Aarhus, Denmark.

¹¹ Cancer Epidemiology Unit, Nuffield Department of Clinical Medicine, University of Oxford, Oxford

¹² Strangeways Research Laboratory, Institute of Public Health, University of Cambridge, Cambridge, UK.

¹³ Division of Epidemiology, Imperial College London, London, UK.

¹⁴ Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Malmö, Sweden

¹⁵ Department of Public Health and Clinical Medicine, Nutritional Research, Umea University, Umea, Sweden.

¹⁶ Department of Public Health and Clinical Medicine, GI unit, Umea University, Umea, Sweden

¹⁷ Department of Epidemiology, German Institute of Human Nutrition, Potsdam, Germany.

¹⁸ Division of Clinical Epidemiology, DKFZ-German Cancer Research Centre Heidelberg, Germany

¹⁹ Molecular and Nutritional Epidemiology Unit, Cancer Research and Prevention

Institute – ISPO, Florence, Italy

²⁰ Sainte Justine University Hospital, Montréal, Canada

Sources of support :

This study was funded by The Sir Halley Stewart Trust, Crohn's and Colitis UK and The NHS Executive Eastern Region. SSMC is supported by an NIHR clinical lectureship. The coordination of EPIC is financially supported by the European Commission (DG-SANCO) and the International Agency for Research on Cancer. The national cohorts are supported by the Danish Cancer Society (Denmark); Ligue contre le Cancer, Institut Gustave Roussy, Mutuelle Générale de l'Education Nationale, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM; France); German Cancer Aid, Federal Ministry of Education and Research (Germany); Dutch Ministry of Health, Welfare and Sports, Dutch Prevention Funds, LK Research Funds, Dutch ZON (Zorg Onderzoek Nederland), World Cancer Research Fund (WCRF), Statistics Netherlands (the Netherlands); Swedish Cancer Society, Swedish Scientific Council and Regional Government of Skane and Västerbotten (Sweden); Cancer Research UK, Medical Research Council (UK).

Abbreviations:

aMED score: Adapted mediterranean score

BMI: Body mass index

CD: Crohn's disease

CI: Confidence interval

EPIC: European Prospective Investigation Into Cancer

FFQs: Food frequency questionnaires

IBD: Inflammatory Bowel disease

IRR: Incident Rate Ratio

MDS: Mediterranean diet score

PUFAs: Polyunsaturated fatty acid

ROS: Reactive oxygen species

SCFA: Short chain fatty acid

SD: Standard deviation

UC: Ulcerative colitis

Correspondance* :

Antoine Racine, Inserm U1018, Team 9, Espace Maurice Tubiana, Institut Gustave Roussy, 114 rue
Édouard Vaillant, 94805 Villejuif, France
Tel +33142114148; Fax +33142114000; E-mail: antoine_racine@yahoo.fr

For Peer Review

ABSTRACT

Background:

Specific nutrients or foods have been inconsistently associated with ulcerative colitis (UC) or Crohn's disease (CD) risks. Thus we investigated associations between diet as a whole, as dietary patterns, and UC and CD risks.

Methods:

Within the prospective EPIC (European Prospective Investigation into Cancer) study, we set up a nested matched case-control study among 366 351 participants with IBD data, including 256 incident cases of UC and 117 of CD, and four matched controls per case. Dietary intake was recorded at baseline from validated food frequency questionnaires. Incident rate ratios (IRRs) of developing UC and CD were calculated for quintiles of the Mediterranean diet score and *a posteriori* dietary patterns produced by factor analysis.

Results:

No dietary pattern was associated with either UC or CD risks. However, when excluding cases occurring within the first two years after dietary assessment, there was a positive association between a "high sugar and soft drinks" pattern and UC risk (IRR for the fifth vs. first quintile 1.68 (1.00-2.82); $p_{\text{trend}} = 0.02$). When considering the foods most associated with the pattern, high consumers of sugar and soft drinks were at higher UC risk only if they had low vegetables intakes.

Conclusions:

A diet imbalance with high consumption of sugar and soft drinks and low consumption of vegetables was associated with UC risk. Further studies are needed to investigate if microbiota alterations or other mechanisms mediate this association.

Keywords: environmental factors, nutrition, dietary pattern, IBD

For Peer Review